

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Qlaira filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki kartonski ovitak oblika novčanika (28 filmom obloženih tableta) sadrži tablete ovim redoslijedom:

2 tamnožute tablete s 3 mg estradiolvalerata

5 srednjecrvenih tableta s 2 mg estradiolvalerata i 2 mg dienogesta

17 svijetložutih tableta s 2 mg estradiolvalerata i 3 mg dienogesta

2 tamnocrvene tablete s 1 mg estradiolvalerata

2 bijele tablete koje ne sadrže djelatnu tvar.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza (ne više od 50 mg po tableti).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tamnožuta filmom obložena tableta, okrugla s bikonveksnim stranama, na jednoj strani obilježena slovima „DD“ u pravilnom šesterokutu.

Srednjecrvena filmom obložena tableta, okrugla s bikonveksnim stranama, na jednoj strani obilježena slovima „DJ“ u pravilnom šesterokutu.

Svijetložuta filmom obložena tableta, okrugla s bikonveksnim stranama, na jednoj strani obilježena slovima „DH“ u pravilnom šesterokutu.

Tamnocrvena filmom obložena tableta, okrugla s bikonveksnim stranama, na jednoj strani obilježena slovima „DN“ u pravilnom šesterokutu.

Bijela filmom obložena tableta, okrugla, s bikonveksnim stranama, na jednoj strani obilježena slovima „DT“ u pravilnom šesterokutu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Liječenje obilnog menstrualnog krvarenja u žena bez organske patologije, a koje žele koristiti oralnu kontracepciju.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Qlaira treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Qlaira u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) (pogledajte dijelove 4.3 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene

Kroz usta

Doziranje

Kako uzimati Qlaira tablete

Tablete se moraju uzimati redosljedom navedenim na kutiji, svakoga dana u približno isto vrijeme, s nešto tekućine, ako je potrebno. Tablete se uzimaju neprekidno. Uzima se po jedna tableta na dan tijekom 28 uzastopnih dana. Tablete iz iduće kutije počinju se uzimati dan nakon što se potroši zadnja tableta iz prethodnog kartonskog ovitka oblika novčanika. Prijelomno krvarenje obično počinje tijekom uzimanja zadnjih tableta iz kartonskog ovitka oblika novčanika i možda neće prestati prije početka uzimanja tableta iz idućeg kartonskog ovitka. U nekih žena krvarenje počne tijekom uzimanja prvih tableta iz idućeg pakiranja.

Kako početi uzimati Qlaira tablete

- Ako žena prethodno nije uzimala hormonsku kontracepciju (zadnjih mjesec dana)

Tablete se moraju početi uzimati prvi dan ženinog prirodnog ciklusa (tj. prvi dan menstrualnog krvarenja).

- Prijelaz s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv/KOK), vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera

Žena treba početi uzimati Qlaira tablete dan nakon uzimanja zadnje djelatne tablete (zadnja tableta koja sadrži djelatnu tvar) prijašnjeg KOK-a. U slučaju da je koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, žena treba početi uzimati Qlaira tablete na dan uklanjanja prstena/flastera.

- Prijelaz s metode koja sadrži samo progestagen (pilula koji sadrži samo progestagen, injekcija, implantat) ili s intrauterinog sustava (IUS) koji oslobađa progestagen

Žena može bilo koji dan prijeći s pilule koja sadrži samo progestagen (s implantata ili s IUS-a na dan njegova uklanjanja, a s injekcije na dan kad bi trebala primiti iduću injekciju), no u svim tim slučajevima potrebno je savjetovati da se tijekom prvih **9 dana** uzimanja tableta služi i dodatnom, mehaničkom metodom kontracepcije.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće

Žena može odmah početi uzimati tablete. Učini li tako, ne mora se služiti dodatnim kontracepcijskim metodama.

- Nakon porođaja ili nakon pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće

Za dojlje pogledajte dio 4.6.

Žene je potrebno savjetovati da tablete počnu uzimati od 21. do 28. dana nakon porođaja ili od 21. do 28. dana nakon pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće. Počne li kasnije, ženi je potrebno savjetovati da se tijekom prvih **9 dana** uzimanja tableta služi i dodatnom, mehaničkom metodom kontracepcije. No ako je već imala spolni odnos, prije aktualnog početka uzimanja KOK-a mora isključiti mogućnost da je trudna ili mora pričekati do prve menstruacije.

Postupanje u slučaju propuštenih tableta

Propusti li se uzeti placebo tableta (bijela), to se može zanemariti. No te tablete treba baciti, da se izbjegne nehотиčno produženje razmaka između uzimanja djelatnih tableta.

Dolje navedene upute odnose se samo na propuštene djelatne tablete:

Ako žena s uzimanjem tablete kasni **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Tabletu mora uzeti čim se sjeti, a iduće tablete nastaviti uzimati u uobičajeno vrijeme.

Ako žena s uzimanjem tablete kasni **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Zadnju propuštenu tabletu treba uzeti čim se sjeti, **čak i ako to znači da istodobno mora uzeti dvije tablete**. Potom treba nastaviti s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme.

Ovisno o danu ciklusa kada je tableta propuštena (potankosti pogledajte u tablici dolje), valja se služiti i **dodatnom kontracepcijom** (npr. mehaničkom metodom poput kondoma), vodeći se dolje navedenim načelima:

DAN	Boja Sadržaj estradiol- valerata (EV)/ dienogesta (DNG)	Načela kojih se valja pridržavati ako se s uzimanjem <u>jedne</u> tablete kasni više od 12 sati:
1 - 2	Tamnožute tablete (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">- Odmah uzeti propuštenu tabletu, a potom iduću u uobičajeno vrijeme (čak ako to znači da treba uzeti dvije tablete istoga dana).- Nastaviti s uzimanjem tableta na uobičajeni način.- Koristiti se dodatnom kontracepcijom idućih 9 dana.
3 - 7	Srednjecrvene tablete (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 - 17	Svijetložute tablete (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 - 24	Svijetložute tablete (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none">- Baciti postojeće pakiranje oblika novčanika i odmah uzeti prvu tabletu iz novog pakiranja.- Nastaviti s uzimanjem tableta na uobičajeni način.- Koristiti se dodatnom kontracepcijom idućih 9 dana.
25 – 26	Tamnocrvene tablete (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">- Odmah uzeti propuštenu tabletu, a potom iduću u uobičajeno vrijeme (čak ako to znači da treba uzeti dvije tablete istoga dana).- Dodatna kontracepcija nije potrebna.
27 - 28	Bijele tablete (placebo)	<ul style="list-style-type: none">- Baciti propuštene tablete i nastaviti s uzimanjem tableta na uobičajeni način.- Dodatna kontracepcija nije potrebna.

U jednom se danu ne smije uzeti više od dvije tablete.

Ako je žena zaboravila početi uzimati tablete iz idućeg kartonskog ovitka oblika novčanika ili ako je propustila uzeti jednu ili više tableta od 3. do 9. dana trošenja tableta, možda je već nastupila trudnoća (pod uvjetom da je imala spolni odnos unutar 7 dana prije propuštene tablete). Što se više tableta propusti (onih s kombinacijom dvaju djelatnih tvari, u razdoblju od 3. do 24. dana) i što su dani kada je učinjen propust bliže danima uzimanja tableta s placebom, to je veći rizik od trudnoće.

Ako žena propusti uzeti tablete i ako potom izostane prijelomno krvarenje na kraju korištenja postojećeg pakiranja oblika novčanika / na početku korištenja novog pakiranja oblika novčanika, potrebno je razmotriti mogućnost da je nastupila trudnoća.

Savjeti u slučaju gastrointestinalnih poremećaja

U slučaju teških gastrointestinalnih poremećaja (npr. povraćanja ili proljeva), možda apsorpcija neće biti potpuna te je nužno poduzeti dodatne kontracepcijske mjere.

H A L M E D
18 - 07 - 2022
O D O B R E N O

Dogodi li se povraćanje unutar 3 - 4 sata nakon uzimanja djelatne tablete, potrebno je što prije uzeti iduću tabletu. Tu tabletu potrebno je, po mogućnosti, uzeti unutar 12 sati od uobičajenog vremena njena uzimanja. Protekne li više od 12 sati, valja primijeniti savjet naveden u dijelu 4.2. „Postupanje u slučaju propuštenih tableta“. Ne želi li žena promijeniti svoj uobičajeni raspored uzimanja tableta, mora odgovarajuću tabletu/tablete uzeti iz drugog pakiranja.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Djeca i adolescenti

Nema dostupnih podataka o primjeni u adolescentica mlađih od 18 godina.

Gerijatrijska populacija

Lijek Qlaira nije indiciran nakon menopauze.

Bolesnice s oštećenjem funkcije jetre

Lijek Qlaira je kontraindiciran u žena s teškom bolesti jetre. Pogledajte također dio 4.3

Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega

Lijek Qlaira nije posebno ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

4.3 Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Javi li se koje od tih stanja po prvi puta tijekom uzimanja KHK-a, uzimanje tableta mora se odmah prekinuti.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (pogledajte dio 4.4)
 - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (pogledajte dio 4.4)

- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
 - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
 - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
 - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (pogledajte dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija

- Teška bolest jetre, postojeća ili u anamnezi, sve dok vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije ne postanu normalne
- Tumori jetre, postojeći ili u anamnezi (dobročudni i zloćudni)
- Poznati zloćudni tumor ovisni o spolnim steroidnim hormonima, ili sumnja na njih (npr. tumor spolnih organa ili dojke)
- Nerazjašnjeno vaginalno krvarenje
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Qlaira.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Qlaira.

Ako postoji sumnja ili se potvrdi postojanje VTE ili ATE, primjena KHK-a mora se prekinuti. U slučaju da je antikoagulantna terapija počela, mora se primijeniti prikladna zamjenska metoda kontracepcije s obzirom na teratogenost antikoagulantnih lijekova (kumarini).

Dolje navedena upozorenja i mjere opreza uglavnom se temelje na kliničkim i epidemiološkim podacima za KOK-e koji sadrže etinilestradiol.

- Poremećaji krvotoka

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Ograničeni podaci ukazuju na to da lijek Qlaira može imati rizik za nastanak VTE u istom rangu. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka (poput lijeka Qlaira) umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz KHK-e i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (pogledajte niže).

Epidemiološka ispitivanja u žena koje uzimaju nisku dozu kombiniranih hormonskih kontraceptiva (<50 µg etinilestradiola) pronašla su da će oko 6 do 12 žena na njih 10 000 razviti VTE u godinu dana.

Procjenjuje se da će od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel njih oko 6¹ razviti VTE u godinu dana.

Ograničeni epidemiološki dokazi ukazuju da rizik od VTE uz primjenu lijeka Qlaira može biti u istom rangu kao i rizik od drugih KHK-a, uključujući KHK-e koji sadrže levonorgestrel.

¹ Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

Broj slučajeva VTE u godinu dana pri korištenju niske doze KHK-a manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

U korisnica KHK-a iznimno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (pogledajte tablicu).

Qlaira je kontraindicirana u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (pogledajte dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (pogledajte dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena lijeka Qlaira nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Trudnoći i dojenju” pogledajte dio 4.6).

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. “nedostatak zraka”, “kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih putova).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (pogledajte tablicu). Qlaira je kontraindicirana ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (pogledajte dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirana hormonska kontracepcija (pogledajte dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja)	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese

osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrijska, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

Simptomi ATE

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Tumori

U nekim je epidemiološkim ispitivanjima uočen povećani rizik od karcinoma grlića maternice u žena koje su dugo uzimale KOK (> 5 godina), no i dalje postoje proturječja o tome u kojoj se mjeri taj nalaz može pripisati različitim učincima spolnog ponašanja i ostalim čimbenicima, poput humanog papiloma virusa (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je malo povećani relativni rizik (RR = 1,24) od karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju KOK. Taj se dodatni rizik postupno gubi tijekom 10 godina nakon prestanka uzimanja KOK-a. Budući da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnosticiranih slučajeva karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju KOK ili su ga donedavno uzimale, malen je u usporedbi s ukupnim rizikom od karcinoma dojke. Navedena ispitivanja ne predstavljaju dokaz o uzročnoj povezanosti. Uočeni obrazac povećanog rizika može biti posljedica ranijeg otkrivanja karcinoma dojke u žena koje uzimaju KOK, bioloških učinaka KOK-a ili kombinacije jednog i drugog. Karcinomi dojke dijagnosticirani u žena koje su bilo kada u svom životu uzimale KOK pokazuju tendenciju da budu klinički manje uznapredovali od onih dijagnosticiranih u žena koje nikada nisu uzimale KOK.

U rijetkim slučajevima prijavljena je pojava dobroćudnih tumora jetre, a još rjeđe i zloćudnih tumora jetre u žena koje uzimaju KOK. U izoliranim slučajevima, ti su tumori prouzročili po život opasna krvarenja u trbušnu šupljinu. U žena koje uzimaju KOK, pri diferencijalnoj dijagnostici potrebno je razmotriti i mogućnost nastanka tumora jetre u slučajevima jake boli u gornjem dijelu trbušne šupljine, povećane jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja.

Hepatitis C

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom ili bez njega kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom. Vidjeti dio 4.5.

Druga stanja

U žena s hipertrigliceridemijom, postojećom ili u obiteljskoj anamnezi, može biti povećan rizik od pankreatitisa tijekom uzimanja KOK-a.

Premda je u mnogih žena koje uzimaju KOK prijavljen mali porast krvnog tlaka, rijetki su slučajevi klinički značajnog porasta. No razvije li se uporna i klinički značajna hipertenzija tijekom uzimanja KOK-a, razumno je da liječnik obustavi KOK i liječi hipertenziju. Kada se to ocijeni prikladnim, može se nastaviti s uzimanjem KOK-a ako se antihipertenzivima postigne normotenzija.

Za sljedeća je stanja prijavljeno da se javljaju ili pogoršavaju u trudnoći i pri uzimanju KOK-a, premda dokazi o njihovoj povezanosti s KOK-om nisu pouzdani: žutica i/ili pruritus povezani s kolestazom; stvaranje žučnih kamenaca; porfirija; sistemski lupus eritematodes; hemolitičko-uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; herpes u trudnoći; gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Zbog akutnih ili kroničnih poremećaja jetrene funkcije može se pokazati potrebnim obustaviti uzimanje KOK-a, dok se pokazatelji jetrene funkcije ne normaliziraju. Ponovna pojava kolestatičke žutice, koja se prvo javila tijekom trudnoće ili pri ranijem uzimanju spolnih steroidnih hormona, zahtjeva prekid uzimanja KOK-a.

Premda KOK može utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza o potrebi za promjenu režima liječenja dijabetesa u žena koje uzimaju KOK s niskim dozama (koji sadrži < 0,05 mg etinilestradiola). No žene s dijabetesom potrebno je pažljivo pratiti pri uzimanju KOK-a, osobito u početnom razdoblju uzimanja.

Pri uzimanju KOK-a prijavljeno je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Pri uzimanju KOK-a katkada se može javiti kloazma, osobito u žena s kloazmom u trudnoći u anamnezi. Žene sklone pojavi kloazme moraju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju KOK.

Estrogeni mogu prouzročiti zadržavanje tekućine te je stoga žene s disfunkcijom srca ili bubrega potrebno pažljivo pratiti. Žene s bubrežnom insuficijencijom u završnom stadiju moraju se pažljivo pratiti, jer se razina estrogena u perifernoj krvi može povišiti pri uzimanju Qlaira tableta.

Ovaj lijek sadrži najviše 50 mg laktoze po tableti. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Medicinski pregled / savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Qlaira, mora se uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (pogledajte dio 4.3) i upozorenjima (pogledajte dio 4.4). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Qlaira u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

Smanjena djelotvornost

Djelotvornost KOK-a može se smanjiti, na primjer, u sljedećim okolnostima: ako se propusti uzimanje djelatnih tableta (pogledajte dio 4.2), pri gastrointestinalnim poremećajima tijekom uzimanja djelatnih tableta (pogledajte dio 4.2), te pri istodobnom uzimanju drugog lijeka (pogledajte dio 4.5).

Kontrola ciklusa

Pri uzimanju KOK-a moguće je nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), osobito tijekom prvih mjeseci uzimanja. Stoga evaluacija bilo kojeg nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon što prođe razdoblje prilagodbe od oko 3 ciklusa.

Na temelju dnevničkih podataka ispitanica u komparativnom kliničkom ispitivanju, krvarenja unutar ciklusa, po jednom ciklusu, javljala su se u 10 – 18% ispitanica koje su uzimale Qlaira tablete.

U žena koje uzimaju Qlaira tablete može se javiti amenoreja, premda nisu trudne. Na temelju dnevničkih podataka, amenoreja se javlja u otprilike 15% ciklusa.

Uzimaju li se Qlaira tablete kao što je opisano u dijelu 4.2, nije vjerojatno da će žena zatrudnjeti. No ako se Qlaira nije uzimala prema ovim uputama prije prvog izostalog prijelomnog krvarenja ili ako je prijelomno krvarenje izostalo u dva uzastopna ciklusa, mora se isključiti mogućnost trudnoće prije nego što se nastavi s uzimanjem Qlaira tableta.

Ako nepravilnosti krvarenja potraju ili se jave nakon prethodno urednih ciklusa, potrebno je uzeti u obzir uzroke koji nisu hormonski te indicirati dijagnostičke postupke za isključenje mogućnosti zloćudnog tumora ili trudnoće. Ti postupci mogu uključivati i kiretažu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Za prepoznavanje mogućih interakcija potrebno je pročitati informacije o propisivanju lijekova koji se istodobno uzimaju.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

Sljedeće interakcije zabilježene su u literaturi za KOK-e općenito ili su proučavane u kliničkim ispitivanjima s lijekom Qlaira

- **Učinci drugih lijekova na lijek Qlaira**

Mogu se javiti interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime što može rezultirati povećanim klirensom spolnih hormona i može dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

Postupanje

Indukcija enzima se može primjetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može potrajati otprilike 4 tjedna.

Kratkotrajno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju privremeno primjenjivati mehaničku metodu zaštite ili drugu metodu kontracepcije dodatno uz kombinirane oralne kontraceptive. Mehanička metoda zaštite mora se primjenjivati tijekom cijelog vremena liječenja konkomitantnom terapijom te 28 dana nakon prekida liječenja. Ako se liječenje nastavi nakon uzimanja posljednje aktivne tablete iz pakiranja kombiniranog oralnog kontraceptiva, placebo tablete moraju se odbaciti te odmah treba nastaviti s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva iz sljedećeg pakiranja.

Dugotrajno liječenje

U žena koje se dugotrajno liječe djelatnim tvarima koje induciraju jetrene enzime preporuča se korištenje druge pouzdane, nehormonske, metode kontracepcije.

Tvari koje povećavaju klirens KOK-a (smanjena učinkovitost KOK-a indukcijom enzima), npr.:

Barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi za HIV ritonavir, nevirapin i efavirenz te moguće također felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramat i proizvodi koji sadrže biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Jak induktor citokroma P450 (CYP) 3A4, rifampicin, u kliničkom je ispitivanju prouzročio značajno sniženje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže i sistemsku izloženost dienogesta i estradiola. AUC (0 – 24 h) dienogesta i estradiola u stanju dinamičke ravnoteže smanjile su se redom za 83% i 44%.

Tvari s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva:

Kada se primjenjuju zajedno s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s HCV inhibitorima, mogu povisiti ili sniziti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Krajnji rezultat ovih promjena u nekim slučajevima može biti klinički relevantan.

Stoga se trebaju provjeriti informacije o propisivanju konkomitantnih HIV/HCV lijekova kako bi se otkrile moguće interakcije te bilo kakve povezane preporuke. U slučaju bilo kakvih nedoumica, žene koje se liječe inhibitorima proteaze ili nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva (inhibitori enzima):

Dienogest je supstrat za CYP3A4.

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Istodobna primjena jakih inhibitora enzima CYP3A4 može povisiti koncentracije estrogena ili progestina ili njih oboje u plazmi.

Istodobna primjena jakog inhibitora enzima CYP3A4 ketokonazola rezultirala je povišenjem AUC dienogesta u ravnotežnom stanju (0-24 sata) za 2,9 puta, odnosno estradiola za 1,6 puta.

Istodobna primjena umjerenog inhibitora eritromicina povisila je AUC dienogesta u ravnotežnom stanju (0-24 sata) za 1,6 puta, odnosno estradiola za 1,3 puta.

- **Učinci lijeka Qlaira na druge lijekove**

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam nekih drugih djelatnih tvari. Slijedom toga, njihove se koncentracije u plazmi i tkivima mogu povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Na farmakokinetiku nifedipina nije utjecala istodobna primjena 2 mg dienogesta + 0,03 mg etinilestradiola, što potvrđuje rezultate ispitivanja *in vitro*, koji pokazuju da inhibicija CYP enzima Qlairom pri terapijskim dozama nije vjerojatna.

Druge interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom /paritaprevirom/ritonavrirom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom s dasabuvirom ili bez njega, kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijski testovi

Uzimanje kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske pokazatelje funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, na razine proteina u plazmi (nosači), npr. globulina koji veže kortikosteroide i/ili lipidne/lipoproteinske frakcije, pokazatelje metabolizma ugljikohidrata i pokazatelje koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar laboratorijskih referentnih raspona.

4.6 Plodnost, rudnoća i dojenje

Trudnoća

Qlaira tablete se ne smiju uzimati u trudnoći.

Ako trudnoća nastupi tijekom uzimanja Qlaira tableta, dalje uzimanje mora se prekinuti. No opsežna epidemiološka ispitivanja KOK-a koji sadrže etinilestradiol nisu pokazala ni povećani rizik od prirodnih mana u djece majki koje su prije trudnoće uzimale KOK, ni teratogeni učinak nakon nehotičnog uzimanja KOK-a tijekom trudnoće. Ispitivanja u životinja ne upućuju na rizik od reproduktivne toksičnosti (pogledajte dio 5.3).

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Qlaira (pogledajte dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

KOK mogu utjecati na dojenje jer mogu smanjiti količinu majčinog mlijeka i promijeniti njegov sastav. Stoga se uzimanje KOK-a općenito ne preporučuje sve dok majka posve ne prestane dojiti. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u mlijeko. Te količine mogu utjecati na dojenče.

Plodnost

Qlaira tablete su indicirane za sprječavanje trudnoće. Za informacije o vraćanju plodnosti u normalno stanje pogledajte dio 5.1.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu zamijećeni učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima u korisnika kombiniranih oralnih kontraceptiva.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave s lijekom Qlaira kada se koristila kao oralna kontracepcija ili u liječenju obilnih menstrualnih krvarenja u žena bez organske patologije, a koje žele koristiti oralnu kontracepciju su akne, osjećaj nelagode u dojkama, glavobolja, krvarenje unutar ciklusa, mučnina i porast tjelesne težine.

Ozbiljne nuspojave su arterijska i venska tromboembolija, koje su razmatrane u dijelu 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici dolje navedene su nuspojave prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima. Za opis svake nuspojave je uporabljen najprikladniji MedDRA izraz (verzija 12.0). Sinonimi ni povezani izrazi nisu navedeni, no potrebno ih je uzeti u obzir. Učestalost nuspojava navedena je prema podacima iz kliničkih ispitivanja. Nuspojave su praćene u 5 kliničkih ispitivanja faze III (N=2266 žena s rizikom od trudnoće, N=264 žene koje imaju disfunkcionalno maternično krvarenje bez organske patologije, a koje žele uzimati oralnu kontracepciju), a navedene su one za koje je ocijenjeno da su barem moguće uzročno povezane s uzimanjem lijeka Qlaira. Sve nuspojave navedene u kategoriji „rijetkih“ javile su se u 1 – 2 dobrovoljca, pri čemu im je učestalost bila < 0,1%.

N = 2530 žena (100,0%)

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i < $1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i < $1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i < $1/1000$)
Infekcije i infestacije		Gljivična infekcija Vulvovaginalna gljivična infekcija ¹ Vaginalna infekcija	Kandidijaza Herpes simpleks usne šupljine Upalna bolest zdjelice Pretpostavljeni sindrom očne histoplazmoze Tinea versicolor Infekcija mokraćnog sustava Bakterijski vaginitis
Poremećaji metabolizma i prehrane		Pojačani apetit	Retencija tekućine Hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji		Depresija / depresivno raspoloženje Emocionalni poremećaj ² Nesanica Oslabljeni libido ³ Mentalni poremećaj Promjena raspoloženja ⁴	Agresivnost Anksioznost Disforija Pojačani libido Nervoza Noćne more Nemir Poremećaj sna Stres
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ⁵	Omaglica Migrena ⁶	Poremećaj pažnje Parestezija Vrtoglavica

Poremećaji oka			Nepodnošenje očnih leća Suhoća oka Naticanje oka
Srčani poremećaji			Infarkt miokarda Palpitacije
Krvnožilni poremećaji		Navale vrućine Hipertenzija	Krvarenje iz varikozne vene Venska tromboembolija (VTE) Arterijska tromboembolija (ATE) Hipotenzija Površinski flebitis Bol u venama
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu ⁷ Mučnina	Proljev Povraćanje	Konstipacija Suha usta Dispepsija Gastroezofagealna refluksna bolest
Poremećaji jetre i žuči		Povišeni jetreni enzimi ⁸	Fokalna nodularna hiperplazija jetre Kronični kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne ⁹	Alopecija Hiperhidroza Pruritus ¹⁰ Osip ¹¹	Alergijska kožna reakcija ¹² Kloazma Dermatitis Hirzutizam Hipertrichoza Neurodermatitis Poremećaj pigmentacije Seboreja Kožni poremećaj ¹³
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni spazam	Bol u leđima Bol u čeljusti Osjećaj težine
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Bol u mokraćnom traktu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Amenoreja Osjećaj neugode u dojkama ¹⁴ Dismenoreja Krvarenje unutar ciklusa (Metroragija) ¹⁵	Povećanje dojki ¹⁶ Masa u dojci Displazija cerviksa Disfunkcijsko maternično krvarenje Dispareunija Fibrocistična bolest dojke Menoragija Menstrualni poremećaj Cista na jajniku Bol u zdjelici Predmenstrualni sindrom Leiomiom maternice	Abnormalno prijelomno krvarenje Benigna neoplazma u dojci Karcinom dojke <i>in situ</i> Cista u dojci Iscjedak iz dojke Cervikalni polip Cervikalni eritem Koitalno krvarenje Galaktoreja Genitalni iscjedak Hipomenoreja Kašnjenje menstruacije Prsnuće ciste u jajniku

		Spazam maternice Maternično/vaginalno krvarenje uključujući točkasto krvarenje ¹⁷ Vaginalni iscjedak Vulvovaginalna suhoća	Neugodan miris vagine Osjećaj vulvovaginalnog pečenja Osjećaj vulvovaginalne neugode
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Limfadenopatija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Astma Dispneja Epistaksa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Razdražljivost Edem ¹⁸	Bol u prsnoj koži Opće loše stanje Pireksija
Pretrage	Porast tjelesne težine	Gubitak tjelesne težine Promjene krvnog tlaka ¹⁹	Abnormalni razmaz cerviksa

¹ Uključujući vulvovaginalnu kandidijazu i ustanovljeni gljivični cervikalni uzorak

² Uključujući plakanje i učinak na labilnost

³ Uključujući gubitak libida

⁴ Uključujući utjecaj na raspoloženje i promjene raspoloženja

⁵ Uključujući tenzijsku glavobolju i sinusnu glavobolju

⁶ Uključujući migrenu s aureom i migrenu bez aure

⁷ Uključujući abdominalnu distenziju, bol u gornjem abdomenu i bol u donjem abdomenu

⁸ Uključujući povećanu razinu alanin-aminotransferaze, povećanu razinu aspartat-aminotransferaze i povećanu razinu gama-glutamilttransferaze

⁹ Uključujući pustularne akne

¹⁰ Uključujući generalizirani pruritus i pruritični osip

¹¹ Uključujući makularni osip

¹² Uključujući alergijski dermatitis i urtikariju

¹³ Uključujući stezanje kože

¹⁴ Uključujući bol u dojci, osjetljivost dojke, poremećaj bradavice i bol u bradavici

¹⁵ Uključujući neredovite menstruacije

¹⁶ Uključujući oteknuće dojki

¹⁷ Uključujući vaginalno krvarenje, genitalno krvarenje i krvarenje iz maternice

¹⁸ Uključujući periferni edem

¹⁹ Uključujući povišeni krvni tlak i sniženi krvni tlak

Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Pojava amenoreje i krvarenja unutar ciklusa na temelju dnevničkih podataka ispitanica sažeto je prikazana u dijelu 4.4 Kontrola ciklusa.

U žena koje su uzimale KOK prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave, o kojima je raspravljeno u dijelu 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

Tumori

- učestalost dijagnoze raka dojke vrlo je blago povišena u korisnica kombinirane oralne kontracepcije. S obzirom na to da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećana učestalost u odnosu na ukupni rizik od raka dojke je mala. Nije poznato postoji li uzročna veza s korištenjem kombiniranog oralnog kontraceptiva. Za dodatne informacije, pogledajte dijelove 4.3. i 4.4.
- tumori jetre;

Druga stanja

- nodozni eritem, multiformni eritem;
- iscjedak iz dojki;
- hipertenzija;
- pojava ili pogoršanje stanja čija povezanost s uzimanjem KOK nije pouzdano dokazana: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, migrena, miom maternice, porfirija, sistemski lupus eritematodes, herpes u trudnoći, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremijski sindrom, kolestatska žutica;
- u žena s nasljednim angioedemom izvana uneseni estrogeni mogu inducirati ili pogoršati simptome angioedema;
- akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije, zbog kojih se može pokazati nužnim obustaviti KOK dok se pokazatelji jetrene funkcije ne normaliziraju;
- kloazma;
- preosjetljivost (uključujući simptome kao što su osip, urtikarija).

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti rezultat interakcija drugih lijekova (induktora enzima) s oralnim kontraceptivima (pogledajte dio 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nije bilo prijava ozbiljnih štetnih učinaka pri predoziranju. Među simptome koji se mogu javiti u slučaju predoziranja djelatnim tabletama ubrajaju se mučnina, povraćanje i, u mladih djevojaka, slabo vaginalno krvarenje. Nema antidota i daljnje liječenje mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: progestageni i estrogeni, sekvencijalni pripravci.
ATK oznaka: G03AB08

Dolje su navedene vrijednosti Pearlovog indeksa dobivene u kliničkim ispitivanjima s Qlairo koja su provedena u Europskoj uniji i u SAD-u/Kanadi.

Pearlov indeks (za dob 18 – 50 godina)

Neuspjeh metode: 0,42 (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti = 0,77)

Neuspjeh metode + neuspjeh korisnice: 0,79 (gornja granica 95-postotnog intervala pouzdanosti = 1,23)

Pearlov indeks (za dob 18 – 35 godina)

Neuspjeh metode: 0,51 (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti = 0,97)

Neuspjeh metode + neuspjeh korisnice: 1,01 (gornja granica 95-postotnog intervala pouzdanosti = 1,59)

Kontracepcijski učinak KOK-a temelji se na interakciji između različitih čimbenika, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije, promjene u cervikalnoj sekreciji i promjene endometrija.

U tricikličkom kliničkom ispitivanju inhibicije ovulacije liječenje lijekom Qlaira je dovelo do supresije razvoja folikula u većine žena. Aktivnost jajnika vratila se na preterapijsku razinu tijekom postterapijskog ciklusa.

Qlaira se dozira režimom smanjenja doze estrogena i povećanja doze progestina, koji se može primjenjivati za liječenje teškog menstrualnog krvarenja u odsutnosti organske patologije, simptomi kojeg se ponekad opisuju kao disfunkcionalno maternično krvarenje (DUB – engl. *dysfunctional uterine bleeding*).

Kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost Qlaira tableta u žena sa simptomima disfunkcionalnog materničnog krvarenja, a koje žele uzimati oralnu kontracepciju, provedena su dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana ispitivanja sličnog plana. Ukupno, randomizirano je 269 žena za uzimanje Qlaira tableta i 152 bolesnice za placebo.

Nakon 6 mjeseci liječenja medijan gubitka menstrualne krvi bio je smanjen za 88% sa 142 ml na 17 ml u skupini koja je uzimala Qlaira tablete, u usporedbi sa smanjenjem za 24% sa 154 ml na 117 ml u skupini koja je uzimala placebo.

Nakon 6 mjeseci liječenja udio žena koju nisu imale nikakve simptome disfunkcionalnog materničnog krvarenja bio je 29% u skupini koja je uzimala Qlaira tablete, u usporedbi s 2% u skupini koja je uzimala placebo.

Estrogen u Qlairi je estradiolvalerat, ester prirodnog ljudskog 17β -estradiola (1 mg estradiolvalerata odgovara 0,76 mg 17β -estradiola). Ovaj se estrogen razlikuje od estrogena etinilestradiola ili njegovog prolijeka mestranola, koji se koriste u drugim KOK-ima po tome što ne posjeduje nijednu etinilnu skupinu na položaju 17-alfa.

Dienogest je derivat nortestosterona bez androgene aktivnosti, ali s antiandrogenom aktivnošću koja iznosi približno trećinu aktivnosti ciproteronacetata. Dienogest se veže na progesteronske receptore u ljudskoj maternici sa samo 10% relativnog afiniteta progesterona. Unatoč slabom afinitetu za progesteronske receptore, dienogest ima jak progestageni učinak *in vivo*. Dienogest ne iskazuje značajniju androgenu, mineralokortikoidnu ni glukokortikoidnu aktivnost *in vivo*.

U jednom je kliničkom ispitivanju analizirana histologija endometrija u podskupine žena (n = 218) nakon 20 ciklusa uzimanja kontraceptiva. Nije bilo abnormalnih rezultata.

5.2 Farmakokinetička svojstva

- **Dienogest**

Apsorpcija

Oralno primijenjeni dienogest brzo se i gotovo potpuno apsorbira. Maksimalna serumska koncentracija od 90,5 ng/ml postiže se približno 1 sat nakon oralne primjene Qlaira tablete s 2 mg estradiolvalerata + 3 mg dienogesta. Bioraspoloživost mu je oko 91%. Farmakokinetika dienogesta razmjerna je dozi u rasponu doza od 1 do 8 mg.

Istodobno uzimanje hrane nema klinički značajnih učinaka na brzinu niti na opseg apsorpcije dienogesta.

Distribucija

Razmjerno velika frakcija od 10% dienogesta prisutna je u perifernoj krvi u slobodnom obliku, a oko 90 % veže se nespecifično na albumin. Dienogest se ne veže na specifične prijenosne proteine SHBG (engl. *sex hormone binding globulin*) ni CBG (engl. *corticosteroid-binding globulin*). Volumen distribucije dienogesta u stanju dinamičke ravnoteže ($V_{d,SS}$) iznosio je 46 l nakon intravenske primjene 85 μg ^3H -dienogesta.

Biotransformacija

Dienogest se gotovo potpuno metabolizira poznatim putovima metabolizma steroida (hidroksilacija, konjugacija), pretežno putem CYP3A4. Farmakološki nedjelatni metaboliti brzo se izlučuju, tako da dienogest ostaje glavna frakcija u plazmi i u krvnim optoku čini oko 50% spojeva podrijetlom od dienogesta. Izračunalo se da ukupni klirens nakon intravenske primjene ^3H -dienogesta iznosi 5,1 l/h.

Eliminacija

Poluvrijeme dienogesta u plazmi iznosi oko 11 sati. Dienogest se opsežno metabolizira i samo 1% lijeka izlučuje se u nepromijenjenoblika. Omjer izlučivanja putem mokraće i izlučivanja putem fecesa iznosio je oko 3:1 nakon oralne primjene 0,1 mg/kg. Nakon oralne primjene, 42% doze eliminira se unutar prva 24 sata, a 63% unutar 6 dana, i to putem bubrežne ekskrecije. Oko 86% doze izluči se unutar 6 dana putem urina i fecesa zajedno.

Stanje dinamičke ravnoteže

Na farmakokinetiku dienogesta ne utječu razine SHBG-a. Stanje dinamičke ravnoteže se postiže nakon 3 dana primjene jednake doze od 3 mg dienogesta u kombinaciji s 2 mg estradiolvalerata. Najniža, maksimalna i srednja serumska koncentracija dienogesta u stanju dinamičke ravnoteže iznose, redom, 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml i 33,7 ng/ml. Srednji omjer nakupljanja za AUC (0 – 24 sata) je 1,24.

• Estradiolvalerat

Apsorpcija

Nakon oralne primjene estradiolvalerat se posve apsorbira. Cijepanje na estradiol i valerijansku kiselinu zbiva se tijekom apsorpcije kroz crijevnu sluznicu ili pri prvom prolasku kroz jetru. Time nastaju estradiol i njegovi metaboliti estron i estriol. Maksimalna serumska koncentracija estradiola od 70,6 pg/ml postiže se između 1,5 i 12 sati nakon jednokratnog uzimanja tablete s 3 mg estradiolvalerata prvi dan.

Biotransformacija

Valerijanska kiselina vrlo se brzo metabolizira. Nakon oralne primjene, oko 3% doze bioraspoloživo je izravno oblika estradiola. Estradiol podliježe opsežnom učinku prvog prolaska i značajan dio primijenjene doze metabolizira se već u sluznici gastrointestinalnog sustava. Zajedno s metabolizmom u jetri, koji prethodi sistemnom metabolizmu, oko 95% oralno primijenjene doze metabolizira se već prije ulaska u sistemni krvotok. Glavni metaboliti su estron, estron sulfat i estron glukuronid.

Distribucija

U serumu je 38 % vezano na SHBG, 60% na albumin, a 2-3% cirkulira u slobodnom obliku. Estradiol može blago povećati serumske koncentracije SHBG na način ovisan o dozi. Dvadeset i prvog dana terapijskog ciklusa, koncentracija SHBG iznosila je oko 148% one početne, a do 28. dana (završetak faze uzimanja placeba) smanjila se na oko 141% početne. Nakon intravenske primjene izmjeren je prividni volumen distribucije od oko 1,2 l/kg.

Eliminacija

Poluvrijeme estradiola u plazmi je oko 90 minuta. No nakon oralne primjene situacija je drugačija. Zbog velikog cirkulirajućeg sadržaja estrogen sulfata i glukuronida u perifernoj krvi, kao i zbog enterohepatičke recirkulacije, terminalno poluvrijeme estradiola nakon peroralne primjene složena je veličina, koja ovisi o svim tim procesima i kreće se u rasponu od oko 13 do 20 sati.

Estradiol i njegovi metaboliti pretežno se izlučuju u urin, a oko 10% se izlučuje u feces.

Stanje dinamičke ravnoteže

Na farmakokinetiku estradiola utječu razine SHBG-a. U mladih žena izmjerene razine estradiola u plazmi zapravo su zbroj vrijednosti endogenog estradiola i estradiola oslobođenog iz Qlaira tableta. Tijekom faze uzimanja 2 mg estradiolvalerata + 3 mg dienogesta, maksimalna i srednja serumska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su redom 66,0 pg/ml i 51,6 pg/ml. Tijekom 28-dnevnog ciklusa estradiol se održavao u stabilnim minimalnim koncentracijama, koje su se kretale u rasponu od 28,7 pg/ml do 64,7 pg/ml.

Posebne populacije

Farmakokinetika Qlaira tableta nije ispitana u žena s oštećenjem funkcije bubrega ni oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci, zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti, nisu uputili na poseban rizik za ljude. Ispitivanje kancerogenosti dienogesta u miševa i ograničenije ispitivanje u štakora nije pokazalo povećanu učestalost pojave tumora, no dobro je poznato da spolni steroidi, zbog svog hormonskog djelovanja, mogu poticati rast određenih hormonski ovisnih tkiva i tumora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Djelatne filmom obložene tablete

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
škrob kukuruzni, prethodno geliran
povidon K25 (E1201)
magnezijev stearat (E572)

Jezgra tablete:

hipromeloza tip 2910 (E464)
makrogol 6000
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172) (srednjecrvena tableta, tamnocrvena tableta)

Ovojnica tablete:

Nedjelatne filmom obložene tablete (placebo)

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
povidon K25 (E1201)
magnezijev stearat (E572)

hipromeloza tip 2910 (E464)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172) (tamnožuta tableta, svijetložuta tableta)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/aluminijski blister u kartonskom ovitku oblika novčanika.

Veličine pakiranja:

1 x 28 filmom obložene tablete

3 x 28 filmom obložene tablete

6 x 28 filmom obložene tablete

Svaki kartonski ovitak oblika novčanika (28 filmom obloženih tableta) sadrži tablete ovim redoslijedom: 2 tamnožute tablete, 5 srednjecrvenih tableta, 17 svijetložutih tableta, 2 tamnocrvene tablete i 2 bijele tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-182628999

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.09.2014.

Datum obnove odobrenja: 15.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. travnja 2022.