

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qlaira, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy blister wklejony w tekturowe pudełko (opakowanie typu „portfelik”) zawiera 28 tabletek powlekanych ułożonych w następującej kolejności:

2 ciemnożółte tabletki, z których każda zawiera 3 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*);

5 czerwonych tabletek, z których każda zawiera 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*);

i 2 mg dienogestu (*Dienogestum*);

17 jasnożółtych tabletek, z których każda zawiera 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*);

i 3 mg dienogestu (*Dienogestum*);

2 ciemnoczerwone tabletki, z których każda zawiera 1 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*);

2 białe tabletki, które nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza: laktoza (nie więcej niż 50 mg na tabletkę)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Ciemnożółta tabletka powlekana, okrągła, dwustronnie wypukła, po jednej stronie wytłoczone litery „DD” wpisane w sześciokąt foremny.

Czerwona tabletka powlekana, okrągła, dwustronnie wypukła, po jednej stronie wytłoczone litery „DJ” wpisane w sześciokąt foremny.

Jasnożółta tabletka powlekana, okrągła, dwustronnie wypukła, po jednej stronie wytłoczone litery „DH” wpisane w sześciokąt foremny.

Ciemnoczerwona tabletka powlekana, okrągła, dwustronnie wypukła, po jednej stronie wytłoczone litery „DN” wpisane w sześciokąt foremny.

Biała tabletka powlekana, okrągła, dwustronnie wypukła, po jednej stronie wytłoczone litery „DT” wpisane w sześciokąt foremny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Leczenie silnego krwawienia menstruacyjnego bez zmian patologicznych o charakterze organicznym u kobiet zamierzających stosować antykoncepcję doustną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jak stosować produkt Qlaira

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Tabletki przyjmuje się bez przerwy. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle podczas przyjmowania ostatnich tabletek z opakowania i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego opakowania. U niektórych kobiet, krwawienie rozpoczyna się po przyjęciu pierwszych tabletek z nowego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Qlaira

- Jeżeli w ostatnim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu kobiety (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

- Zmiana z innego złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego (złożony doustny produkt antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Qlaira następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Qlaira należy rozpocząć w dniu usunięcia systemu

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (tabletkę z progestagenem, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)

Kobieta stosująca tabletkę z progestagenem może w dowolnym dniu przerwać jej stosowanie i rozpocząć przyjmowanie produktu Qlaira (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach – w chwili, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). W każdym z tych przypadków zaleca się stosowanie dodatkowo mechanicznej antykoncepcji przez pierwszych 9 dni przyjmowania tabletek produktu Qlaira.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu. Nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć pomiędzy 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli stosowanie tabletek rozpocznie się później należy poinformować kobietę o konieczności dodatkowego zastosowania antykoncepcji mechanicznej przez 9 pierwszych dni przyjmowania tabletek. Przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego, jeśli doszło do stosunku.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Pominięcie tabletek placebo (białych) można zignorować. Należy jednak je wyrzucić, aby niepotrzebnie nie wydłużać okresu pomiędzy przyjmowaniem tabletek zawierających substancje czynne.

Poniższe zalecenia dotyczą pominięcia tabletek zawierających substancje czynne:

Jeżeli od ustalonej pory przyjmowania tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, nie zmniejsza się skuteczność ochrony antykoncepcyjnej. Kobieta powinna jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, a następnie kolejną o ustalonej porze.

Jeżeli od ustalonej pory przyjmowania tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. Kobieta powinna jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, **nawet jeżeli jest to równoznaczne z jednoczesnym przyjęciem dwóch tabletek**. Następne tabletki należy przyjmować o ustalonej porze.

W zależności od dnia cyklu, w którym doszło do pominięcia tabletki (szczegóły w poniższej tabeli) należy stosować **dotatkowe zabezpieczenia antykoncepcyjne** (np. metodę mechaniczną, taką jak prezerwatywa), zgodnie z następującymi zasadami:

DZIEŃ	Kolor Zawartość estradiolu walerianianu (EV)/dienogestu (DNG)	Zasady postępowania, jeżeli pominięto <u>jedną</u> tabletkę i minęło ponad 12 godzin:
1 – 2	Tabletki ciemnożółte (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">- Należy natychmiast zażyć pominiętą tabletkę a następną tabletkę o ustalonej porze (nawet jeżeli jest to równoznaczne z przyjęciem dwóch tabletek tego samego dnia)- Następne tabletki przyjmować tak jak zwykle- Stosować dodatkową antykoncepcję przez 9 kolejnych dni
3 - 7	Tabletki czerwone (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Tabletki jasnożółte (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Tabletki jasnożółte (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none">- Przerwać przyjmowanie tabletek z bieżącego opakowania i natychmiast przyjąć pierwszą tabletkę z nowego opakowania- Następne tabletki przyjmować tak jak zwykle- Stosować dodatkową antykoncepcję przez 9 kolejnych dni
25 – 26	Tabletki ciemnoczerwone (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">- Należy natychmiast zażyć pominiętą tabletkę, a następną tabletkę o ustalonej porze (nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek tego samego dnia)- Nie ma potrzeby stosowania dodatkowej antykoncepcji
27-28	Tabletki białe (placebo)	<ul style="list-style-type: none">- Wyrzucić pominiętą tabletkę, a następnie przyjmować tak jak zwykle- Nie ma potrzeby stosowania dodatkowej antykoncepcji

Nie należy przyjmować więcej niż dwóch tabletek jednego dnia (chyba, że pominięto).

Jeżeli kobieta zapomniała rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania, lub jeżeli pominęła jedną lub więcej tabletek w dniach od 3. do 9., może to oznaczać, że jest w ciąży (jeżeli w przeciągu 7 dni przed pominiętą dawką odbyła stosunek). Im więcej tabletek (spośród zawierających dwie substancje czynne w dniach od 3. do 24.) zostało pominiętych oraz jeżeli miało to miejsce bliżej fazy przyjmowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki, a w czasie stosowania tabletek z końca bieżącego opakowania/początku nowego opakowania nie występuje krwawienie z odstawienia, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania u osób poniżej 18. roku życia.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka lub jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka lub jelit (np. wymioty, biegunka), wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe produkty antykoncepcyjne.

Jeżeli wymioty wystąpiły w przeciągu 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki zawierającej substancję czynną, należy jak najszybciej zażyć kolejną tabletkę z opakowania. Tę dodatkową tabletkę należy w miarę możliwości przyjąć przed upływem 12 godzin od ustalonej pory stosowania. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominiętych tabletek, przedstawione w punkcie 4.2. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu przyjmowania tabletek, powinna zażyć odpowiednią tabletkę(i) z innego opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Jeżeli u kobiety stwierdzi się którąkolwiek z poniżej wymienionych chorób, wówczas nie należy stosować złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli którąkolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego stosowanie.

- Aktualna lub przebyta zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica tętnicza (np. zawał mięśnia sercowego) lub choroby sprzyjające wystąpieniu zakrzepicy (np. dławica piersiowa i przemijające niedokrwienie mózgu).
- Aktualny lub przebyty incydent naczyniowo-mózgowy.
- Obecność ciężkich lub wielu czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy żylniej (patrz punkt 4.4) lub tętniczej:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Wrodzone lub nabyte predyspozycje do zakrzepicy tętniczej lub żylniej, np. oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczniowego).
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z towarzyszącą znaczną hipertriglicydemią.
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka należy przed rozpoczęciem stosowania produktu rozważyć i omówić z kobietą indywidualny bilans korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, zanim podejmie ona decyzję o stosowaniu produktu. Jeżeli dojdzie do pogorszenia, zaostżenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów bądź czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje czy trzeba produkt odstawić.

Nie ma badań epidemiologicznych dotyczących efektu złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających estradiol/estradiolu walerianian. Wszystkie poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności wynikają z badań klinicznych i epidemiologicznych oceniających złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol. Nie wiadomo, czy te ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą produktu Qlaira.

- Zaburzenia krążenia

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że u kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów (< 50 µg etynyloestradiolu), częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wynosi od około 20 do 40 na 100 000 kobieto-lat, przy czym ryzyko to zmienia się w zależności od progestagenu. Dla porównania, u kobiet niestosujących doustnych produktów antykoncepcyjnych, wartość ta wynosi 5 do 10 na 100 000 kobieto-lat.

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (w tym produktu Qlaira), wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu z osobami niestosującymi tych produktów. Zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest najwyższe w pierwszym roku stosowania u kobiet, które rozpoczynają po raz pierwszy przyjmowanie złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego lub kiedy ponownie rozpoczynają stosowanie przynajmniej po miesiącu przerwy w przyjmowaniu złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Częstość występowania ŻChZZ związanej z ciążą szacuje się na 60 przypadków na 100 000 ciąż. W 1-2% przypadków żylna choroba zakrzepowo-zatorowa kończy się zgonem.

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania produktu Qlaira jest jak na razie nieznane.

W badaniach epidemiologicznych wykazano również, że stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego, napadów przemijającego niedokrwienia mózgu).

U kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne niezwykle rzadko opisywano występowanie zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Nie ma pewności czy występowanie wspomnianych zdarzeń jest związane ze stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Objawy żylnych bądź tętniczych incydentów zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych bądź incydentów naczyniowo-mózgowych mogą obejmować:

- nietypowy jednostronny ból/obrzęk kończyny dolnej;
- nagły silny ból w klatce piersiowej, promieniujący lub niepromieniujący do lewego ramienia;
- nagłą duszność;
- nagły kaszel;
- nietypowy, ciężki, długotrwały ból głowy;

- nagłą częściową lub całkowitą utratę widzenia;
- podwójne widzenie;
- niewyraźną mowę lub afazję;
- zawroty głowy;
- zapaść z drgawkami ogniskowymi lub bez;
- osłabienie lub bardzo znaczne drętwienie obejmujące jedną stronę lub część ciała; zaburzenia ruchowe;
- „ostry” brzuch.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentek przyjmujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne:

- wiek;
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego kobietę należy skierować na konsultację do specjalisty;
- unieruchomienie przez dłuższy okres, rozległy zabieg operacyjny, jakkolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W wymienionych sytuacjach zaleca się zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i wznowienie przyjmowania po dwóch tygodniach od czasu powrotu pełnej zdolności ruchowej kobiety. Należy rozważyć wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego, jeżeli nie przerwie się stosowania tabletek.
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²).

Nie ustalono jaką rolę odgrywa obecność żyłaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w początkowych stadiach oraz progresji zakrzepicy żyłnej

Następujące czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentek przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne:

- wiek;
- palenie tytoniu (kobietom w wieku ponad 35 lat, które zamierzają stosować złożone doustne produkty antykoncepcyjne, należy stanowczo odradzić palenie);
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku); jeżeli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego kobietę należy skierować na konsultację do specjalisty;
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²);
- dyslipoproteinemia;
- nadciśnienie tętnicze;
- migrena;
- wady zastawkowe serca;
- migotanie przedsionków.

Obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętniczych, może stanowić przeciwwskazanie do stosowania. W takich przypadkach należy również rozważyć możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku

zauważenia objawów sugerujących zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Z uwagi na teratogenne działanie leków przeciwzakrzepowych (kumaryny) należy zastosować inną odpowiednią metodę zapobiegania ciąży.

Należy uwzględnić zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (w celu uzyskania informacji na temat "Ciąży i laktacji", patrz punkt 4.6).

Do innych zaburzeń sprzyjających wystąpieniu objawów niepożądanych ze strony układu krążenia zalicza się cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalenie jelit (chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może stanowić objaw prodromalny udaru niedokrwiennego mózgu i, w takiej sytuacji należy natychmiast odstawić produkt.

- Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (powyżej 5 lat) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (*Relative Risk*, RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat. Tak więc zwiększona liczba rozpoznań raka piersi u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów.

U pacjentek stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz – z jeszcze mniejszą częstotliwością – złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej należy w rozpoznaniu różnicowym, uwzględnić nowotwory wątroby.

- Inne stany

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne stwierdzano opisywano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko było one klinicznie istotne. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć odstawienie produktu antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. W uzasadnionych przypadkach

można powrócić do stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyń ruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Jeżeli dojdzie do nawrotu żółtaczki cholestatycznej, która występowała w czasie ciąży lub podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych, należy odstawić złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność tkanek obwodowych na insulinę oraz na tolerancję glukozy. Nie dowiedziono jednak, aby u osób otrzymujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu), była konieczna zmiana schematu leczenia cukrzycy. Tym niemniej należy starannie monitorować stan pacjentek chorujących na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów, dlatego pacjentki z zaburzoną czynnością serca lub nerek, powinny pozostać pod stałą obserwacją lekarza. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek należy uważnie obserwować, ponieważ po przyjęciu produktu Qlaira może wzrosnąć stężenie krążących estrogenów.

Ten produkt zawiera nie więcej niż 50 mg laktozy w tablecie. U pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujących dietę bezlaktozową należy uwzględnić zawartość laktozy w produkcie.

Badanie lekarskie/konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) wykonać badanie przedmiotowe oraz wykluczyć ciążę. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze oraz zbadać pacjentkę, w celu wykluczenia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i rozpoznania stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4). Należy również zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstotliwość oraz charakter badań należy dobrać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Należy poinformować kobietę, że doustne produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może zmniejszyć się między innymi w następujących przypadkach: pominięcie tabletki z substancją czynną (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit podczas stosowania tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesne stosowanie innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

Podczas stosowania każdego ze złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego, który trwa około 3 cykli.

Krwawienia śródcykliczne, w każdym cyklu, występowały u 10 - 18 % kobiet zażywających produkt Qlaira. Wartości określono na podstawie dzienników, prowadzonych przez pacjentki, które brały udział w porównawczym badaniu klinicznym.

U kobiet stosujących produkt Qlaira może nie wystąpić krwawienie, pomimo że nie są one w ciąży. Na podstawie danych z dzienników pacjentek, brak miesiączki może wystąpić w około 15% cykli.

Jeżeli produkt Qlaira przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Tym niemniej, jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w okresie przyjmowania placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle miesięczne, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka ta może obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami dotyczącymi skojarzonego stosowania leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

Badania interakcji przeprowadzono jedynie z udziałem osób dorosłych.

• Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Qlaira

Interakcje pomiędzy doustnymi produktami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji. Następujące interakcje zostały opisane w literaturze dla wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub zostały ocenione w badaniach klinicznych produktu Qlaira.

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Interakcje mogą dotyczyć leków: fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina i ryfampicyna; podejrzewa się, że podobne działanie występuje w przypadku okskarbazepiny, topiramatu, felbamatu, leków stosowanych w zakażeniu wirusem HIV (np. rytonawir i(lub) newirapina), gryzeofulwiny oraz produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum Perforatum*). Wydaje się, że mechanizm tych interakcji polega na indukcji enzymów wątrobowych (np. CYP3A4) przez wymienione substancje czynne, co może powodować zwiększenie klirensu hormonów płciowych.

Maksymalna indukcja enzymatyczna na ogół nie występuje przez 2 do 3 tygodni, jednak może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

W badaniu klinicznym, ryfampicyna - silny induktor CYP3A4 - powodowała znaczące zmniejszenie stężeń dienogestu i estradiolu w stanie stacjonarnym i ekspozycji układowej. Wartości AUC(0-24h) dienogestu i estradiolu, w stanie stacjonarnym, były mniejsze o odpowiednio o 83% i 44%.

Kobiety, które przez krótki czas (krócej niż jeden tydzień) przyjmują produkt należący do dowolnej z wymienionych powyżej grup lub zawierający jedną z wymienionych substancji czynnych, oprócz ryfampicyny, powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji w trakcie oraz przez 14 dni po zakończeniu leczenia.

U kobiet leczonych ryfampicyną należy oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, stosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcyjną podczas przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Znane inhibitory CYP3A4, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, werapamil, makrolidy, diltiazem, leki przeciwdepresyjne i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenie dienogestu w osoczu.

W badaniu oceniającym wpływ inhibitorów CYP3A4 (ketokonazol, erytromycyna), stężenie dienogestu i estradiolu w osoczu w stanie stacjonarnym było zwiększone. Jednoczesne podawanie silnego inhibitora – ketokonazolu prowadziło do zwiększenia AUC(0-24h) w stanie stacjonarnym dienogestu i estradiolu odpowiednio o 186% i 57%. Podczas jednoczesnego podawania umiarkowanego inhibitora – erytromycyny, wartości AUC(0-24h) dla dienogestu i estradiolu w stanie stacjonarnym zwiększyły się odpowiednio o 62% i 33%. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie jest znane.

Niepowodzenie antykoncepcji zaobserwowano również podczas stosowania antybiotyków, takich jak penicyliny i tetracykliny. Nie poznano mechanizmu, w jaki dochodzi do powstania tego efektu.

- **Wpływ produktu Qlaira na inne produkty lecznicze**

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny), jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Jednoczesne podawanie 2 mg dienogestu + 0,03 mg etynyloestradiolu nie wpływa na farmakokinetykę nifedypiny. Jest to potwierdzenie wcześniejszych badań in vitro, które wskazywały, że hamowanie enzymów CYP przez produkt Qlaira stosowany w dawce terapeutycznej jest mało prawdopodobne.

- **Wyniki badań laboratoryjnych**

Steroidowe produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Ciąża i laktacja

Produktu Qlaira nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Qlaira, należy bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne

produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogenne na skutek nieumyślnego stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych podczas ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono toksycznego działania w procesie reprodukcji (patrz punkt 5.3).

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu. Dlatego na ogół nie zaleca się ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt Qlaira nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA System Organ Class). Do opisu działania niepożądanego zastosowano najbardziej odpowiednią nomenklaturę MedDRA (wersja 12.0). Synonimy lub stany towarzyszące nie zostały wymienione, ale należy je również uwzględnić. Częstość występowania określono na podstawie danych z badań klinicznych. Wymienione działania niepożądane pochodzą z 5 badań klinicznych fazy III (n=2 266 kobiet narażonych na ryzyko zajścia w ciążę, n=264 kobiet z zaburzeniami krwawienia z macicy bez zmian patologicznych o charakterze organicznym zamierzających stosować antykoncepcję doustną) i uznano je za co najmniej potencjalnie związane przyczynowo ze stosowaniem produktu Qlaira. Wszystkie działania niepożądane wymienione w kategorii „rzadko” wystąpiły u 1 do 2. ochotników, co odpowiada częstości <0,1%.

n=2 266 kobiet (100,0%)

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do 1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze, kandydoza pochwy ¹ , zakażenie pochwy,	kandydoza, opryszczka zwykła, przypuszczalny zespół histoplazmozy ocznej, łupież pstry, zakażenie dróg moczowych, zapalenie bakteryjne pochwy,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zasilony apetyt,	zatrzymanie płynów, hipotriglicydemia,

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do 1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia psychiczne		depresja/obniżenie nastroju, zaburzenia nastroju ² , bezsenność, zmniejszenie libido ³ , zaburzenia umysłowe, wahania nastroju ⁴ ,	agresja, lęk, zaburzenie dysforyczne, zwiększenie libido, nerwowość, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, napięcie,
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ⁵ ,	zawroty głowy, migrena ⁶ ,	zaburzenia uwagi, parestezje, zawroty głowy,
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych, zespół suchego oka, obrzęk oka,
Zaburzenia serca			zawał serca, palpacja,
Zaburzenia naczyń		uderzenie gorąca, nadciśnienie tętnicze,	krwawienia z żyłaków, niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył, ból żył,
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha ⁷ , nudności,	biegunka, wymioty,	zaparcia, suchość języka, niestrawność, refluks żołądkowo-jelitowy,
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększony poziom, enzymów wątrobowych ⁸ ,	ogniskowy rozrost guzków w wątrobie, zapalenie pęcherzyka żółciowego,
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik ⁹ ,	łysienie, nadmierne pocenie się, świąd ¹⁰ , wysypka ¹¹ ,	alergiczne zapalenie, skóry ¹² , ostuda, zapalenie skóry, hirsutyzm, nadmierne owłosienie, świerzbiączka, zaburzenia pigmentacji, łojotok, zmiany skórne ¹³ ,
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcze mięśni,	bóle kręgosłupa, ból zuchwy, uczucie ciężkości,

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do 1/10)	Niezbýt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			ból dróg moczowych,
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	brak miesiączki, bolesność piersi ¹⁴ , bolesne miesiączki, krwawienia, śródcykliczne (krwotok maciczny) ¹⁵ ,	powiększenie piersi ¹⁶ , guzki piersi, dysplazja szyjki macicy, krwawienie z macicy, bolesne stosunki płciowe, dysplazja włóknisto-torbielowata gr. sutkowego, bolesne miesiączkowanie, zaburzenia, miesiączkowania, torbiel jajnika, ból miednicy, zespół napięcia przedmiesiączkowego, mięśniaki macicy, skurcze macicy, krwawienie z dróg rodnych w tym plamienie ¹⁷ , wydzielina z pochwy, suchość sromu i pochwy,	nienaturalne krwawienie z odstawienia, łagodne nowotwory piersi, torbiele piersi, rak piersi in situ, wydzielina z piersi, polip szyjki macicy, rumień szyjki macicy, krwawienie w trakcie stosunku płciowego, mlekotok, wydzielina z narządów płciowych, skąpa miesiączka, opóźnione miesiączki, pęknięcie torbieli jajnika, uczucie palenia w pochwie, nieprzyjemny zapach z pochwy, dyskomfort sromu i pochwy,
Zaburzenia naczyniowe			limfadenopatia,
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma, duszność, krwawienie z nosa,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, drażliwość, obrzęk ¹⁸ ,	ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka,
Badania	zwiększenie masy ciała,	zmniejszenie masy ciała, zmiany ciśnienia tętniczego krwi ¹⁹ ,	nienaturalny wymaz szyjki macicy,

¹w tym grzybicze zakażenie sromu i pochwy

²w tym skłonność do płaczu oraz niestabilność emocjonalna

³w tym utrata libido

⁴w tym uczucie chwiejności

⁵w tym napięciowy ból głowy

⁶w tym migrena z aurą lub bez

⁷w tym wzdęcia brzucha

⁸w tym poziom aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej oraz gamma glutamylotransferazy

⁹w tym trądzik krostkowy

¹⁰w tym świąd ogólny i swędząca wysypka

¹¹w tym wysypka plamkowa

¹²w tym alergiczne zapalenie skóry i pokrzywka

¹³w tym uczucie ściągnięcia skóry

¹⁴w tym zaburzenia i ból piersi i brodawki sutkowej

¹⁵w tym nieregularne miesiączki

¹⁶w tym obrzęk piersi

¹⁷w tym krwotok z pochwy, krwotok z narządów rozrodczych, krwotok z macicy

¹⁸w tym obrzęk obwodowy

¹⁹w tym podwyższone i obniżone ciśnienie tętnicze krwi

Brak krwawień (z odstawienia) i występowanie krwawienia śródcyklicznego zostały odnotowane w oparciu o dzienniczki i podsumowanie w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4:

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- brak jednoznacznych danych dotyczących związku pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych a wywołaniem lub pogorszeniem: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, migreny, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układu, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczki cholestatycznej;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy tej choroby.

W grupie kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne nieznacznie częściej rozpoznaje się raka piersi. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet, które nie przekroczyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 i 4.4.

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych podczas stosowania doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol obserwowano rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy, wydzielinę z piersi i reakcje nadwrażliwości. Choć objawów tych nie obserwowano podczas badań klinicznych produktu Qlaira, to jednak nie można wykluczyć możliwości ich wystąpienia.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie ma żadnych doniesień na temat ciężkich, szkodliwych następstw przedawkowania. Objawy, jakie mogą wystąpić w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne to: nudności, wymioty, a u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje antidotum, zatem należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): progestageny i estrogeny, produkty sekwencyjne

Kod ATC: G03AB

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Qlaira, które prowadzono w krajach Unii Europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych Ameryki/Kanadzie wyznaczono następujące wartości wskaźnika Pearl'a:

Wskaźnik Pearl'a (pacjentki w wieku 18-50 lat)

Niepowodzenie metody: 0,42 (górną granicą 95% granicą przedziału ufności 0,77)

Niepowodzenie metody + błąd pacjenta: 0,79 (górną granicą 95% granicą ufności 1,23)

Wskaźnik Pearl'a (pacjenci w wieku 18-35 lat)

Niepowodzenie metody: 0,51 (górną granicą 95% granicą przedziału ufności 0,97)

Niepowodzenie metody + błąd pacjenta: 1,01 (górną granicą 95% granicą przedziału ufności 1,59)

Działanie antykoncepcyjne doustnych produktów antykoncepcyjnych jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których za najważniejsze uważa się: hamowanie owulacji, zmiany wydzielania w szyjce macicy oraz zmiany w błonie śluzowej macicy.

Dawkowanie produktu Qlaira oparte jest na przyjmowaniu tabletek w schemacie zmniejszania zawartości estrogenu oraz zwiększania zawartości progestagenu co powoduje, że może być stosowany w leczeniu nasilonego krwawienia menstruacyjnego bez zmian patologicznych o charakterze organicznym, objawów dotyczących zaburzenia krwawienia z macicy (DUB)

Zostały przeprowadzone dwa wielośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane badania o podobnym profilu w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Qlaira u kobiet z objawami DUB, zamierzających stosować antykoncepcję doustną. Ogólnie, 269 kobiet przyjmowało produkt leczniczy Qlaira a 152 placebo.

W grupie stosującej produkt leczniczy Qlaira po 6 miesiącach leczenia średni ubytek krwi menstruacyjnej (MBL) został zmniejszony o 88% z 142 ml do 17 ml w porównaniu do 24% z 154 ml do 117 ml w grupie stosującej placebo.

Po 6 miesiącach leczenia odsetek kobiet wyleczonych z jakichkolwiek objawów DUB wynosił 29% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Qlaira w porównaniu do 2% w grupie stosującej placebo.

Estrogenem zawartym w produkcie Qlaira jest estradiolu walerianian, ester naturalnego ludzkiego 17β-estradiolu (1 mg estradiolu walerianianu odpowiada 0.76 mg 17β-estradiolu). Estrogen zastosowany w tym preparacie różni się od etynyloestradiolu lub jego proleku mestranolu, który jest używany w innych złożonych doustnych produktach antykoncepcyjnych, w przypadku braku grupy etynylowej w pozycji 17-alfa.

Dienogest jest pochodną nortestosteronu, która nie działa androgenicznie, a raczej przeciwandrogenicznie z siłą zbliżoną w 1/3 do działania cyproteronu octanu. Dienogest wiąże się z receptorem progesteronu w ludzkiej macicy tylko w 10% w odniesieniu do powinowactwa progesteronu. Pomimo niskiego stopnia powinowactwa do receptora progesteronu, dienogest wywiera silny progestagenny wpływ *in vivo*. Dienogest nie ma znaczącego działania androgennego, mineralokortykoidowego ani glukokortykoidowego *in vivo*.

Histologię endometrium oceniano w niewielkiej podgrupie kobiet w jednym badaniu klinicznym po 20 cyklach leczenia. Nie zaobserwowano nieprawidłowych wyników

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- **Dienogest**

Wchłanianie

Dienogest wchłania się szybko i niemal całkowicie po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w osoczu, wynoszące 90,5 ng/ml, osiąga się po około 1 godzinie od przyjęcia doustnego tabletki produktu Qlaira, która zawiera 2 mg walerianianu estradiolu + 3 mg dienogestu. Biodostępność wynosi około 91%. Farmakokinetyka dienogestu jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 1 do 8 mg.

Spżycie pokarmu nie wpływa na częstość i wydłużenie wchłaniania dienogestu.

Dystrybucja

Stosunkowo duża frakcja, wynosząca 10%, występuje w osoczu w postaci niezwiązanej, a około 90% jest związane nieswoiście z albuminami. Dienogest nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ($V_{d,ss}$) dienogestu wynosi 46 l po podaniu dożylnym 85 μg ^3H -dienogestu.

Metabolizm

Dienogest jest niemal całkowicie metabolizowany w znanych szlakach metabolizmu steroidów (hydroksylacja, sprzęganie), głównie przez CYP3A4. Metabolity farmakologicznie nieaktywne są wydalane bardzo szybko, w rezultacie dienogest jako główna frakcja w osoczu liczy około 50% krążącego niezmienionego dienogestu. Całkowity klirens po podaniu dożylnym ^3H -dienogestu obliczono na 5,1 l/h.

Wydalanie

Okres półtrwania dienogestu w osoczu wynosi około 11 godzin. Dienogest jest wydalany w postaci metabolitów, a tylko 1% w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym dawki 0,1 mg/kg dienogest wydalony z moczem pozostaje w stosunku 3:1 do części wydalonej ze stolcem. Po podaniu doustnym, 42% dawki wydala się w ciągu pierwszych 24 godzin, a 63% w ciągu 6 dni przez nerki. Łącznie 86% dawki jest wydalane z moczem lub ze stolcem po 6 dobach.

Stan stacjonarny

Farmakokinetyka dienogestu nie jest uzależniona od stężenia SHBG. Stan stacjonarny ustala się po 3 dniach stosowania takiej samej dawki 3 mg dienogestu w skojarzeniu z 2 mg walerianianu estradiolu. Minimalne, maksymalne i średnie stężenie dienogestu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml i 33,7 ng/ml. Średni współczynnik kumulacji przy AUC (0-24h) określono na 1,24.

- **Estradiolu walerianian**

Wchłanianie

Estradiolu walerianian wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Jego rozkład na estradiol i kwas walerianowy zachodzi podczas wchłaniania w błonie śluzowej jelit lub podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Powstaje w ten sposób estradiol oraz jego metabolity – estron i estriol. Maksymalne stężenie estradiolu w surowicy, wynoszące 70,6 pg/ml, uzyskuje się od 1,5 do 12 godzin po przyjęciu pojedynczej tabletki zawierającej 3 mg estradiolu walerianianu w dniu 1.

Metabolizm

Kwas walerianowy jest metabolizowany bardzo szybko. Po podaniu doustnym około 3% dawki jest bezpośrednio dostępne w postaci estradiolu. Estradiol podlega wyraźnemu efektowi pierwszego przejścia, a znaczna część podanej dawki jest metabolizowana już w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Wraz z metabolizmem przedsystemowym w wątrobie, około 95% dawki podanej doustnie jest metabolizowane przed dotarciem do krążenia systemowego. Głównymi metabolitami są: estron, siarczan estronu i glukuronid estronu.

Dystrybucja

W osoczu 38% estradiolu jest związane z SHBG, 60% z albuminami, a tylko 2–3% krąży w postaci niezwiązanej. Estradiol może nieznacznie zwiększać stężenie SHBG w surowicy w sposób zależny od dawki. W 21. dniu cyklu leczenia SHBG wynosi około 148% wartości wyjściowej, przy czym po dniu 28 (koniec fazy placebo) wartość ta zmniejsza się do 141%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 1,2 l/kg po podaniu dożylnym.

Wydalanie

Okres półtrwania krążącego estradiolu w osoczu wynosi około 90 minut. Po podaniu doustnym sytuacja jest jednak inna. Ze względu na, z jednej strony, dużą pulę siarczanów i glukuronidów estrogenów w krążeniu oraz z drugiej strony krążenie jelitowo-wątrobowe, okres półtrwania w fazie końcowej estradiolu po podaniu doustnym to parametr wielu zmiennych, zależny od wszystkich tych procesów, i który pozostaje w zakresie około 13–20 godzin.

Estradiol i jego metabolity są wydalane głównie z moczem, a tylko około 10% jest wydalane ze stolcem.

Stan stacjonarny

Farmakokinetyka estradiolu jest uzależniona od stężenia SHBG. U młodych kobiet na zmierzone stężenie estradiolu w osoczu składa się estradiol endogeny i estradiol z produktu Qlaira. W fazie leczenia 2 mg estradiolu walerianianu + 3 mg dienogestu, maksymalne i średnie stężenia estradiolu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszą odpowiednio 66,0 pg/ml i 51,6 pg/ml. W ciągu trwającego 28 dni cyklu utrzymane jest stabilne minimalne stężenie estradiolu, wynoszące od 28,7 pg/ml do 64,7 pg/ml.

Szczególne grupy osób

Farmakokinetyka produktu Qlaira nie była badana u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi na podstawie typowych badań toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjalnych działań rakotwórczych i toksyczności reprodukcyjnej. Badanie rakotwórczości z użyciem dienogestu u małp i w bardziej limitowanym badaniu na szczurach nie wykazały wzrostu nowotworów. Wiadomo jednak dobrze, że hormony płciowe mogą powodować wzrost niektórych tkanek hormonozależnych oraz nowotworów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki z substancją czynną:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana kukurydziana

Powidon K25 (E1201)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka:

Hypromeloza 2910 (E464)
Makrogol 6 000
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
i (lub) Żelaza tlenek żółty (E172)

Placebo (tabletki nie zawierające substancji czynnej):

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K25 (E1201)
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 2910 (E464)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Al wklejony w tekturowe pudełko (opakowanie typu „portfelik”).

- Opakowanie

Wielkość opakowań:

1 x 28 tabletek powlekanych
3 x 28 tabletek powlekanych
6 x 28 tabletek powlekanych

Każdy blister (28 tabletek powlekanych) zawiera: 2 ciemnożółte tabletki, 5 czerwonych tabletek, 17 jasnożółtych tabletek, 2 ciemnoczerwone tabletki i 2 białe.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG

D-13342 Berlin

Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń)

15221

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.10.2012