

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Qlaira potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno balení (28 potahovaných tablet) obsahuje v následujícím pořadí:

2 tmavě žluté tablety, jedna obsahuje 3 mg estradiol-valerátu,
5 středně červených tablet, jedna obsahuje 2 mg estradiol-valerátu a 2 mg dienogestu,
17 světle žlutých tablet, jedna obsahuje 2 mg estradiol-valerátu a 3 mg dienogestu,
2 tmavě červené tablety, jedna obsahuje 1 mg estradiol-valerátu,
2 bílé placebo tablety neobsahují léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza (nepřesahuje 50 mg v jedné tabletě).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tmavě žluté potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, jedna strana je označena písmeny „DD“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Středně červené potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, jedna strana je označena písmeny „DJ“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Světle žluté potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, jedna strana je označena písmeny „DH“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Tmavě červené potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, jedna strana je označena písmeny „DN“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Bílé potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, jedna strana je označena písmeny „DT“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

Léčba silného menstruačního krvácení u žen bez organických patologických změn, které chtějí užívat perorální kontracepci.

Rozhodnutí předepsat přípravek Qlaira by mělo být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Qlaira v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Jak se Qlaira užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na obalu. Zapíjejí se tekutinou podle potřeby. Tablety se užívají kontinuálně. Užívá se jedna tableta denně po 28 po sobě jdoucích dní. Nové balení se užívá následující den po užití poslední tablety z předchozího. Krvácení z vysazení začíná obvykle během užívání posledních tablet v pouzdru a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího balení. U některých žen krvácení začíná po užití prvních tablet z nového balení.

Jak začít přípravek Qlaira užívat

- Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného cyklu ženy (tedy v první den menstruačního krvácení).

- Přejít z kombinované hormonální kontracepce (kombinované perorální kontraceptivum - COC), z vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti

Žena by měla zahájit užívání přípravku Qlaira v den následující po užití poslední aktivní tablety (tablety obsahující léčivé látky) předchozího COC. V případě předchozího použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Qlaira v den, kdy mají být odstraněny.

- Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka s progestagenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z pilulky s progestagenem kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních **9 dnů** užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další antikoncepční opatření.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud užívání zahájí později, je třeba doporučit současné používání některé bariérové kontracepční metody po dobu prvních **9 dnů** od začátku užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Postup při vynechání tablet

Vynechané (bílé) tablety placebo mohou být vyřazeny. Měly by však být zlikvidovány, aby nedošlo k neúmyslnému prodloužení intervalu mezi užíváním aktivních tablet.

Následující pokyny se týkají pouze vynechání aktivních tablet:

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Jestliže se žena opozdí s užitím jakékoliv tablety o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se může snížit. Žena by si měla vzít poslední vynechanou tabletu, jakmile si chybu uvědomí, **i kdyby to znamenalo užít dvě tablety najednou**. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu.

V závislosti na dni cyklu, kdy došlo k vynechání tablety (pro podrobnosti viz následující tabulka), se musí použít **další antikoncepční opatření** (například bariérová metoda, jako je kondom) podle následujících zásad:

DEN	Barva Obsah estradiol valerátu (EV)/ dienogestu (DNG)	Zásady, které je nutno dodržovat při vynechání <u>jedné</u> tablety, a opoždění o více než 12 hodin:
1 – 2	Tmavě žluté tablety (3,0 mg EV)	- užít vynechanou tabletu okamžitě a poté pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu (i kdyby to znamenalo užití

3 - 7	Středně červené tablety (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	2 tablet ve stejný den) - pokračovat v užívání obvyklým způsobem - používat další kontracepční metodu následujících 9 dní
8 – 17	Světle žluté tablety (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Světle žluté tablety (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	- stávající balení je třeba vyřadit a ihned užít první tabletu z nového balení - pokračovat v užívání obvyklým způsobem - používat další kontracepční metodu následujících 9 dní
25 – 26	Tmavě červené tablety (1,0 mg EV)	- užít vynechanou tabletu okamžitě a poté pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu (i kdyby to znamenalo užití 2 tablet ve stejný den) - není nutné používat další kontracepční metodu
27-28	Bílé tablety (Placebo)	- vyřadit vynechanou tabletu a pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu - není nutné používat další kontracepční metodu

V jeden den se nemá užívat více než dvě tablety.

Jestliže žena zapomněla začít užívat nové balení nebo pokud zapomněla užít jednu nebo více tablet ve dnech 3 až 9, může již být těhotná (za předpokladu, že měla pohlavní styk během 7 dnů před opomenutím). Čím více tablet (se dvěma kombinovanými léčivými látkami ve dnech 3 až 24) se vynechá a čím blíže je to fázi užívání placebo tablet, tím je vyšší riziko těhotenství.

Jestliže žena vynechala tablety a následně neměla žádné krvácení z vysazení při využívání tablet z konce balení/začátku nového balení, je nutné uvažovat o možném těhotenství.

Upozornění v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (zvracení, průjem) nemusí být absorpce úplná a je nutné používat další kontracepční metody.

Jestliže během 3-4 hodin po užití aktivní tablety dojde k zvracení, je třeba užít co nejdříve další tabletu. Tuto tabletu je třeba, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklého času. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, musí si vzít *odpovídající tabletu(y) z dalšího blistru*.

Další informace o použití u zvláštních skupin pacientek

Děti a dospívající

Pro použití u dospívajících mladších 18 let nejsou dostupné údaje.

Geriatrická populace

Přípravek Qlaira není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

Přípravek Qlaira je kontraindikován u pacientek se závažným onemocněním jater. Viz také bod 4.3.

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Použití přípravku Qlaira u pacientek s poruchou funkce ledvin nebylo zkoumáno.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů. Pokud by se některý z těchto stavů objevil poprvé během užívání CHC, užívání přípravku je nutno okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;

- závažná dyslipoproteinémie.
- Těžké jaterní onemocnění stávající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (tj. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Qlaira s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Qlaira ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení žilního tromboembolismu (VTE) nebo arteriálního tromboembolismu (ATE) musí být přerušeno užívání kombinované hormonální antikoncepce (CHC). V případě, že je antikoagulační léčba zahájena, měla by být užívána adekvátní alternativní antikoncepce a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

Následující upozornění a bezpečnostní opatření jsou převážně odvozena z klinických a epidemiologických údajů COC obsahujících *ethinylestradiol*.

- Cirkulační poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Omezené údaje naznačují, že přípravek Qlaira může mít riziko VTE ve stejném rozsahu. Rozhodnutí používat jakýkoli jiný přípravek (jako Qlaira) než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravků kombinované hormonální antikoncepce, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

U žen, které nepoužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku (< 50 µg ethinylestradiolu) kombinované perorální antikoncepce ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

Omezené epidemiologické údaje naznačují, že riziko VTE při užívání přípravku Qlaira může být ve stejném rozsahu jako riziko u jiných kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC), včetně těch, které obsahují levonorgestrel.

Tento počet VTE za rok u nízkodávkové CHC je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelék CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelék CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Qlaira je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny

¹ Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

	další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Qlaira nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Fertilita, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojе nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závratě;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Qlaira je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad

	35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematoses.

Příznaky ATE

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;

- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

- Tumory

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (déle než 5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry tento výsledek souvisí s dalšími zjištěnými faktory v oblasti sexuálního chování a dalšími faktory, například lidským papilomavirem (HPV).

Meta-analýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných případů u současných a dřívějších uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku onemocnění. Tyto studie nepřinášejí důkaz o příčinném vztahu. Zjištěný rizikový trend může být způsoben časnější diagnostikou nádoru u uživatelů COC, biologickými účinky COC či kombinací obou faktorů. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšného krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

- Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

- Ostatní stavy

Ženy s projevem či rodinou anamnézou hypertriglyceridémie mohou mít při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u řady žen užívajících COC hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup krevního tlaku je vzácný. Pokud se však při použití COC objeví klinicky významná hypertenze, měl by lékař COC vysadit a léčit hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, COC lze opět nasadit, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Zhoršení nebo první projev následujících stavů byl hlášen v souvislosti s těhotenstvím i užíváním COC, spojitost s COC však nebyla prokázána: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Přerušení užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulin a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná COC ($< 0,05$ mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště na začátku jejich užívání.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Občas se může vyskytnout chloazma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu by se měly během užívání COC vyhýbat expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, proto by pacientky s kardiálními nebo renálními dysfunkcemi měly být pečlivě sledovány. Pacientky s terminální renální insuficiencí by měly být obzvláště pečlivě sledovány, protože po podání přípravku Qlaira může dojít ke zvýšení hladiny cirkulujících estrogenů.

Tento léčivý přípravek obsahuje do 50 mg laktózy v tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Lékařské vyšetření / konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Qlaira by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz

bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Qlaira v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížená účinnost

Účinnost COC se může snížit například při následujících příhodách: vynechání aktivních tablet (bod 4.2), gastrointestinální poruchy (bod 4.2) během užívání aktivních tablet či souběžně podávaných léků (bod 4.5).

Kontrola cyklu

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění či intermenstruačnímu krvácení mimo periodu), zvláště během prvních měsíců. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Na základě deníků pacientek z komparativní studie, procento žen, které zaznamenaly během cyklu krvácení, bylo 10-18% pro ženy užívající přípravky Qlaira.

U uživatelek přípravku Qlaira se může vyskytnout amenorea, i když nemusí jít o těhotenství. Na základě deníků pacientek, se amenorea vyskytuje přibližně v 15 % cyklů.

Pokud se Qlaira užívala podle pokynů uvedených v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že žena bude těhotná. Pokud se však Qlaira neužívala podle těchto pokynů před prvním zmeškaným krvácením z vysazení nebo pokud se nedostavilo krvácení dvakrát za sebou, před dalším používáním přípravku Qlaira se musí vyloučit těhotenství.

Pokud nepravidelnosti v krvácení trvají či se vyskytnou po dosud pravidelných cyklech, je třeba zvážit jiné než hormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignit a těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Prostudujte si příbalové informace současně užívaných léků, zda neobsahují zmínku o potenciálních interakcích.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Následující interakce byly popsány v literatuře pro COC obecně nebo byly hodnoceny v klinických studiích s přípravkem Qlaira.

- **Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Qlaira**

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují mikrosomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, by měly přechodně používat navíc k COC bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda by měla být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání účinných tablet COC ze stávajícího balení, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání dalšího balení COC.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivou látkou, která indukuje jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální kontracepci.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:

barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz a zřejmě také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*).

V klinické studii silný induktor cytochromu P450 (CYP) 3A4 rifampicin vedl k výraznému poklesu koncentrace v rovnovážném stavu a systémové expozici dienogestu a estradiolu. AUC (0-24 h) dienogestu a estradiolu v rovnovážném stavu byla snížena na 83% a 44%.

Látky s různým účinkem na clearance COC:

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochyb by ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, měly navíc použít bariérovou kontracepční metodu.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Dienogest je substrátem CYP 3A4.

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plasmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Souběžné podání se silným inhibitorem enzymu CYP3A4 ketokonazolem zvýšilo AUC (0-24 hod) v rovnovážném stavu pro dienogest a estradiol 2,9krát a 1,6krát. Souběžné podání se středně silným inhibitorem erythromycinem zvýšilo AUC (0-24 hod) pro dienogest a estradiol v rovnovážném stavu 1,6krát a 1,3krát.

- **Účinky přípravku Qlaira na jiné léčivé přípravky**

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu) nebo snižovat (např. lamotriginu).

Farmakokinetika nifedipinu nebyla ovlivněna současným podáváním 2 mg dienogestu + 0,03 mg ethinylestradiolu, což potvrzovalo výsledky in vitro studií, že není pravděpodobné, že by Qlaira v terapeutických dávkách inhibovala CYP enzymy.

- **Další interakce**

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, tyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (nosiče) např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozsahu normálních laboratorních referenčních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Qlaira se nesmí užívat během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Qlaira dojde k otěhotnění, jeho další užívání musí být ihned ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie s COC obsahujícími ethinylestradiol však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství. Studie na zvířatech neprokázaly riziko týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Qlaira (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Laktace může být ovlivněna COC, protože mohou snižovat množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Proto užívání perorálních kontraceptiv se obecně nedoporučuje, dokud kojící matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a /nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

Fertilita

Přípravek Qlaira je indikován k prevenci otěhotnění. Informace o obnovení fertility viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly u uživatelů COC pozorovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku Qlaira užívaného v indikacích perorální kontracepce a léčba silného menstruačního krvácení u žen bez organických patologických změn, které chtějí užívat perorální kontracepci, jsou akné, nepříjemné pocity v prsech (diskomfort), bolest hlavy, intracyklické krvácení, nauzea a zvýšení hmotnosti.

Závažné nežádoucí účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus, které jsou popsány v bodu 4.4.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů dle MedDRA (MedDRA SOC). K popisu určité nežádoucí reakce jsou uvedeny nejvhodnější termíny dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma a příbuzné stavy nejsou vyjmenovány, ale měly by být vzaty v úvahu. Frekvence jsou založeny na údajích získaných z klinických studií. Nežádoucí účinky byly zaznamenány v 5 klinických studiích fáze III (N = 2 266 žen, které by mohly otěhotnět, N = 264 žen s dysfunkčním děložním krvácením bez přítomnosti organického onemocnění, které chtějí užívat perorální kontracepci) a u nichž se předpokládá přinejmenším pravděpodobná kauzální spojitost s užíváním přípravku Qlaira. Všechny nežádoucí účinky uvedené jako „vzácné“ se vyskytly u 1 až 2 dobrovolnic, to je v méně než 0,1%.

N = 2 530 žen (100,0 %).

Třída orgánových systémů	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekce a infestace		Mykotické infekce Vulvovaginální mykotické infekce ¹ Vaginální infekce	Kandidóza Herpes simplex Zánětlivá pánevní onemocnění Syndrom presumované oční histoplazmózy Tinea versicolor Infekce močového ústrojí Bakteriální vaginitida
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	Retence tekutin Hypertriglyceridémie
Psychiatrické poruchy		Deprese/depresivní nálada Emoční poruchy ² Nespavost Snížené libido ³ Duševní poruchy Změny nálady ⁴	Agrese Úzkost Dysforie Zvýšené libido Nervozita Noční můra Neklid Poruchy spánku Stres
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy ⁵	Závrať Migréna ⁶	Poruchy pozornosti Parestezie Vertigo
Poruchy oka			Nesnášenlivost kontaktních čoček Suchost očí Otok očí
Srdeční poruchy			Infarkt myokardu Palpitace
Cévní poruchy		Návaly horka Hypertenze	Krvácení z varikózních žil Venózní tromboembolismus (VTE) Arteriální tromboembolismus (ATE) Hypotenze Zánět povrchových žil Bolest žil
Gastrointestinální poruchy	Bolesti břicha ⁷ Nauzea	Průjem Zvracení	Zácpa Suchost v ústech Dyspepsie Gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hodnot jaterních enzymů ⁸	Fokální nodulární hyperplázie jater Chronická cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné ⁹	Alopecie Hyperhidróza Pruritus ¹⁰ Vyrážka ¹¹	Alergické kožní reakce ¹² Chloasma Dermatitida Hirsutismus Hypertrichóza Neurodermatitida Porucha pigmentace

Třída orgánových systémů	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
			Seborrhoea Porucha kůže ¹³
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové spasmy	Bolesti zad Bolesti v čelisti Pocit těžkosti
Poruchy ledvin a močových cest			Bolesti močového ústrojí
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea Diskomfort prsou ¹⁴ Dysmenorea Intracyklické krvácení Metroragie ¹⁵	Zvětšení prsů ¹⁶ Větší prsní hmota Cervikální dysplazie Dysfunkční uterinní krvácení Dyspareunie Fibrocystické onemocnění prsů Menoragie Menstruační poruchy Ovariální cysta Bolesti v pánvi Premenstruační syndrom Leiomyom dělohy Spasmy dělohy Uterinní/vaginální krvácení, včetně špinění ¹⁷ Vaginální výtok Vulvovaginální suchost	Abnormální krvácení z vysazení Benigní neoplasmata prsů Karcinom in situ v prsu Cysty prsů Výtok z prsů Cervikální polyp Zrudnutí cervixu Krvácení při pohlavním styku Galaktorea Výtok z genitálií Hypomenorea Opožděná menstruace Ruptura ovariální cysty Vaginální zápach Vulvovaginální pálení Vulvovaginální diskomfort
Poruchy krve a lymfatického systému			Lymfadenopatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma Dyspnoe Epistaxe
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Slabost Iritabilita Edémy ¹⁸	Bolest na hrudi Malátnost Horečka
Vyšetření	Zvýšená tělesná hmotnost	Snížená tělesná hmotnost Změny krevního tlaku ¹⁹	Abnormální nález v cervikálním stěru

¹včetně kandidové vulvovaginitidy a mykózního nálezu při vyšetření hrdla

² včetně pláče a afektivní lability

³včetně ztráty libida

⁴včetně poruch nálady a výkyvů nálady

⁵včetně tenzních bolestí hlavy a bolestí hlavy způsobených dutinami

⁶včetně migrény s aurou nebo bez aury

⁷včetně vzednutí břicha, bolestí břicha v nadbřišku a v podbřišku

⁸ včetně vzestupu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a gama-glutamyltransferázy

⁹včetně pustulozního akné

¹⁰včetně generalizovaného svědění a svědivé vyrážky

¹¹včetně makulární vyrážky

¹²včetně alergické dermatitidy a kopřivky

¹³včetně napětí pokožky

¹⁴ včetně bolesti prsů, poruch prsní bradavky a bolestí bradavky

¹⁵ včetně nepravidelné menstruace

¹⁶včetně zduření prsů

¹⁷včetně vaginálního krvácení, krvácení z genitálií a děložního krvácení

¹⁸včetně periferních otoků

¹⁹včetně vzestupu krevního tlaku a poklesu krevního tlaku

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Výskyt amenorey a intracyklického krvácení na základě deníků pacientek ve studii je uveden v bodě 4.4 Kontrola cyklu.

Následující závažné nežádoucí účinky, které uváděly uživatelky COC, jsou popisovány v bodu 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

Tumory

- Frekvence diagnózy rakoviny prsu je u uživatelky COC velmi mírně zvýšeno. Protože výskyt rakoviny prsu je vzácný u žen mladších než 40 let, zvýšení je malé vzhledem k celkovému riziku výskytu rakoviny prsu. Příčinný vztah COC není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.
- Jaterní tumory

Další stavy

- Erythema nodosum, erythema multiforme
- Výtok z prsů
- Hypertenze
- Výskyt nebo zhoršení stavů, jejichž spojitost s COC není potvrzena: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematosus, těhotenský herpes, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka.
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat či zhoršit příznaky angioedému
- Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí mohou být příčinou přerušování užívání COC až do návratu hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Chloasma
- Hypersenzitivita (včetně symptomů jako vyrážka, kopřivka)

Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorální kontracepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepčního účinku (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky z předávkování. Příznaky, které se mohou vyskytnout v případě předávkování aktivními tabletami, zahrnují: nauzeu, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Antidota nejsou známa, a proto by léčba měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogeny, sekvenční přípravky

ATC kód: G03AB08

V klinických studiích s přípravkem Qlaira, které byly prováděny v Evropské unii a v USA/Kanadě, byly vypočítány následující hodnoty Pearl indexu:

Pearl index (věk 18-50 let)

Selhání metody 0,42 (horní limit 95% CI 0,77)

Selhání uživatelka+metoda 0,79 (horní limit 95% CI 1,23)

Pearl index (věk 18-35 let)

Selhání metody 0,51 (horní limit 95% CI 0,97)

Selhání uživatelky+metody 1,01 (horní limit 95% CI 1,59)

Kontracepční účinek COC je založen na interakci různých faktorů, z nichž nejdůležitější je inhibice ovulace, změny cervikálního sekretu a změny endometria.

Ve studii sledující inhibici ovulace během 3 cyklů, léčba přípravkem Qlaira vedla k supresi zrání folikulů u většiny žen. Během cyklu po ukončení léčby se ovariální aktivita vrátila na úroveň před léčbou

Qlaira je dávkována za použití estrogenového sestupného a progestagen vzestupného režimu, který může být použit k léčbě silného menstruačního krvácení za nepřítomnosti organického onemocnění, symptomy jsou někdy označovány jako dysfunkční děložní krvácení (dysfunctional uterine bleeding - DUB).

Byly provedeny dvě multicentrické, dvojité slepé, randomizované studie mající podobný design, které hodnotily účinnost a bezpečnost Qlairy u žen se symptomy DUB, které chtějí užívat perorální antikoncepci. Celkem bylo randomizováno 269 žen do skupiny užívající přípravek Qlaira a 152 žen do skupiny užívající placebo.

Po 6 měsících léčby se průměrná ztráta menstruační krve (MBL) snížila o 88 % ze 142 ml na 17 ml u žen ve skupině užívající přípravek Qlaira ve srovnání s 24 % v placebo skupině (ze 154 ml

na 117 ml).

Po 6 měsících léčby byl poměr žen, u kterých ustoupily všechny příznaky dysfunkčního děložního krvácení (DUB) 29% ve skupině užívající přípravek Qlaira ve srovnání s 2% ve skupině užívající placebo.

Estrogenem v přípravku Qlaira je estradiol valerát, ester přirozeného humánního 17 β -estradiolu (1 mg estradiol valerátu odpovídá 0,76 mg 17 β -estradiolu. Tento estrogen se odlišuje od estrogenů ethinylestradiolu a jeho prodrug mestranolu, které se používají v jiných COC, tím, že nemá ethinylovou skupinu v poloze 17 α .

Dienogest je derivát nortestosteronu, který nemá androgenní, ale spíše antiandrogenní aktivitu, která je asi třetinová ve srovnání s antiandrogenní aktivitou cyproteron acetátu. Dienogest se váže na progesteronové receptory v lidské děloze pouze s 10% afinitou progesteronu. Navzdory jeho nízké afinitě k progesteronovému receptoru, má dienogest silný progestagenní účinek in vivo. Dienogest nemá významný androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinek in vivo.

V jedné klinické studii byla u podskupiny žen (n=218) zkoumána endometriální histologie po 20 cyklech. Nebyly nalezeny žádné abnormální výsledky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- **Dienogest**

Absorpce

Po perorálním podání se dienogest rychle a téměř úplně vstřebává. Maximální sérové koncentrace 90,5 ng/ml je dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání tablety Qlaira obsahující 2 mg estradiol valerátu a 3 mg dienogestu. Biologická dostupnost je přibližně 91 %. Farmakokinetika dienogestu je dávkově proporcionalní v rozsahu dávky 1 až 8 mg. Současné požití jídla nemá klinicky významný účinek na rychlost a rozsah absorpce dienogestu.

Distribuce

Relativně vysoký podíl 10 % dienogestu v oběhu je přítomen ve volné formě s tím, že přibližně 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Dienogest se neváže na specifické transportní proteiny SHBG a CBG. Distribuční objem dienogestu v ustáleném stavu ($V_{d,ss}$) je 46 l po intravenózním podání 85 μ g 3 H-dienogestu.

Biotransformace

Dienogest se téměř kompletně metabolizuje známými cestami metabolismu steroidů (hydroxylace, konjugace), převážně CYP3A4. Farmakologicky neaktivní metabolity se vylučují velmi rychle tak, že v plazmě je nezměněný dienogest dominující frakcí a asi 50% odpovídá od dienogestu odvozeným sloučeninám. Celková clearance po intravenózním podání 3 H-dienogestu byla vypočítána jako 5,1 l/h.

Eliminace

Plazmatický poločas dienogestu je přibližně 11 hodin. Dienogest je ve velké míře metabolizován a pouze 1% je vylučováno v nezměněné podobě. Vylučování je močí a stolicí v poměru 3:1 po perorálním podání 0,1 mg/kg. Po perorálním podání je 42 % dávky eliminováno během prvních 24 hodin a 63 % během 6 dnů vyloučením ledvinami. Kombinovaných 86 % dávky se vyloučí močí a stolicí po 6 dnech.

Podmínky ustáleného stavu

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG. Ustáleného stavu se dosáhne po 3 dnech stejného dávkování 3 mg dienogestu v kombinaci s 2 mg estradiol valerátu. Při tom jsou maximální a průměrná koncentrace dienogestu v séru v ustáleném stavu 11,8 ng/ml v prvním a 82,9 ng/ml a 33,7 ng/ml v druhém případě. Průměrný akumulací poměr pro AUC (0 - 24 h) byl stanoven na 1,24.

• Estradiol valerát

Absorpce

Po perorálním podání se estradiol valerát kompletně vstřebává. Štěpení na estradiol a kyselinu valerovou se odehrává během absorpce střevní sliznicí nebo během prvního průchodu játry. Tak vzniká estradiol a jeho metabolity estron a estriol. Maximální sérové koncentrace estradiolu 70,6 pg/ml je dosaženo přibližně za 1,5 až 12 hodin po jednorázovém požití tablety obsahující 3 mg estradiol valerátu v den 1.

Biotransformace

Kyselina valerová podléhá metabolismu velmi rychle. Po perorálním podání jsou přibližně 3 % dávky přímo biologicky dostupných jako estradiol. Estradiol podléhá rozsáhlému efektu prvního průchodu a značná část podávané dávky je již metabolizována sliznicí gastrointestinálního traktu. Společně s presystémovým metabolismem v játrech se přibližně 95 % perorálně podané dávky metabolizuje před vstupem do systémového oběhu. Hlavními metabolity jsou estron, estron sulfát a estron glukuronid.

Distribuce

V séru se 38 % estradiolu váže na SHBG, 60 % na albumin a 2 až 3 % cirkulují jako volná forma. Estradiol může slabě indukovat sérové koncentrace SHBG na dávce závislým způsobem. V den 21 léčebného cyklu byl SHBG přibližně na úrovni 148 % výchozí hodnoty, poklesl přibližně asi na 141 % výchozí hodnoty do dne 28 (konec fáze placebo). Aparentní distribuční objem 1,2 l/kg by stanoven po i.v. podání.

Eliminace

Plazmatický poločas estradiolu v krevním oběhu je přibližně 90 minut. Po perorálním podání je však situace odlišná. Kvůli velkému cirkulujícímu množství estrogen sulfátů a glukuronidů na straně jedné a enterohepatické recirkulaci na straně druhé, představuje terminální poločas estradiolu po perorálním podání složený parametr, který závisí na všech těchto procesech a pohybuje se v rozsahu 13 až 20 hodin.

Estradiol a jeho metabolity se převážně vylučují močí, stolicí se vyloučí přibližně 10 %.

Podmínky ustáleného stavu

Farmakokinetika estradiolu je ovlivněna hladinami SHBG. U mladých žen jsou naměřené hladiny estradiolu v plazmě složeninou endogenního estradiolu a estradiolu uvolněného z přípravku Qlaira. Během léčebné fáze 2 mg estradiol valerátem a 3 mg dienogestem jsou maximální a průměrná koncentrace estradiolu v séru v ustáleném stavu 66,0 pg/ml v prvním a 51,6 pg/ml v druhém případě. Během 28denního cyklu se stabilní minimální koncentrace estradiolu udržují v rozsahu od 28,7 pg/ml do 64,7 pg/ml.

Zvláštní skupiny pacientek

U pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla farmakokinetika přípravku Qlaira hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenicity s dienogestem u myši a méně rozsáhlá studie u potkanů neukázaly nárůst tumorů, je však velmi dobře známo, že pohlavní steroidy, vzhledem k jejich hormonální aktivitě, mohou podporovat růst určitých hormonálně dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní potahované tablety

Jádro tablety:

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
předbobtnalý kukuřičný škrob
povidon K25 (E1201)
magnesium-stearát (E572)

Placebo (neaktivní) potahované tablety

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
povidon K25 (E1201)
magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablet:

hypromelosa typu 2910 (E464)
makrogol 6000
mastek (E553b)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172) a/nebo
žlutý oxid železitý (E172)

hypromelosa typu 2910 (E464)
mastek (E553b)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní požadavky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný blistr – PVC/Al v kartonovém pouzdru.

Velikosti balení:

28 potahovaných tablet

3 x 28 potahovaných tablet

6 x 28 potahovaných tablet

Jedno pouzdro (28 potahovaných tablet) obsahuje v následujícím pořadí: 2 tmavě žluté tablety, 5 středně červených tablet, 17 světle žlutých tablet, 2 tmavě červené tablety, 2 bílé tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/032/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
14.1.2009 / 1.8.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU
21. 4. 2022