

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 estradioli valeras,
5 středně červených tablet, jedna obsahuje 2 mg estradioli valeras a 2 mg dienogestum,
17 světle žlutých tablet, jedna obsahuje 2 mg estradioli valeras a 3 mg dienogestum,
2 tmavě červené tablety, jedna obsahuje 1 mg estradioli valeras,
2 bílé placebo tablety neobsahují léčivé látky.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety (tablety).

Tmavě žluté potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, na jedné straně mají vyraženo „DD“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Středně červené potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, na jedné straně mají vyraženo „DJ“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Světle žluté potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, na jedné straně mají vyraženo „DH“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Tmavě červené potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, na jedné straně mají vyraženo „DN“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Bílé potahované tablety jsou kulaté, bikonvexní, na jedné straně mají vyraženo „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.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Pediatrická populace

Nejsou dostupné údaje použití přípravku u dospívajících před 18 rokem věku.

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.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná orální kontraceptiva (COC) by se neměla používat za přítomnosti jakéhokoliv z dále uvedených stavů. Pokud by se některý z těchto stavů objevil poprvé během užívání COC, užívání přípravku je nutno okamžitě ukončit.

- Přítomnost venózní trombózy (hluboká venózní trombóza, pulmonální embolie) nebo tento stav zjištěný v anamnéze.
- Přítomnost arteriální trombózy (například infarkt myokardu) nebo prodromálních stavů (angina pectoris a tranzitorní ischemická ataka) nebo tyto stavy zjištěné v anamnéze.
- Cévní mozková příhoda současná nebo zjištěná v anamnéze.
- Přítomnost závažných nebo vícečetných rizikových faktorů venózní (viz 4.4) nebo arteriální trombózy, jako jsou:
 - diabetes mellitus s postižením cév
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
 - Hereditární nebo získaná predispozice k venózní nebo arteriální trombóze jako například rezistence na aktivovaný protein C (APC), deficiencie antitrombinu III, protein C deficiencie, deficiencie proteinu S, hyperhomocysteinémie, antifosfolipidové protilátky (protilátky proti kardiolipinu, lupus antikoagulant).
 - Pankreatitis stávající nebo v anamnéze, byla-li spojena s těžkou hypertriglyceridémií.
 - 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 nedagnostikovanou příčinou.
 - Migréna s fokálními neurologickými příznaky v anamnéze.
 - Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Za přítomnosti některého stavu nebo rizikových faktorů zmíněných níže je třeba zvážit přínos kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) ve srovnání s možným rizikem vyplývajícím z jeho užívání u každé ženy zvlášť a tato rizika s ní projednat dříve, než se rozhodne přípravek užívat. Ženě doporučte, aby v případě zhoršení, exacerbace či prvního výskytu jakéhokoliv z těchto stavů či rizikových faktorů navštívila svého lékaře. Lékař musí poté rozhodnout, zda užívání COC ukončit

Nebyly provedeny žádné epidemiologické studie o účincích COC obsahujících estradiol/estradiol valerát. Všechna následující upozornění a bezpečnostní opatření jsou odvozena z klinických a epidemiologických údajů COC obsahujících *ethinylestradiol*. Není známo, zda-li se tato upozornění a bezpečnostní opatření vztahují na přípravek Qlaira.

- Onemocnění krevního oběhu

Epidemiologické studie naznačily, že incidence VTE u žen, které užívají orální kontraceptiva s nízkou dávkou estrogenů (< 50 µm ethinylestradiolu) se pohybuje od 20 do 40 případů na 100 000 žen/1 rok, ale toto odhadované riziko se liší podle typu progestagenu. Srovnatelné riziko pro ženy, které kontraceptiva neužívají, je 5 - 10 případů na 100 000 žen /1 rok.

Užívání jakéhokoli kombinovaného perorálního kontraceptiva (i přípravku Qlaira) přináší zvýšené riziko venózního tromboembolismu (VTE) ve srovnání se situací, kdy tato kontraceptiva užívána nejsou. Zvýšené riziko VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena začne užívat první COC. Incidence VTE spojená s těhotenstvím je 60 případů na 100 000 těhotenství. VTE je fatální v 1 – 2 % případů.

Riziko VTE během užívání přípravku Qlaira není v současné době znám.

Epidemiologické studie také spojují užívání ethinylestradiol obsahujících COC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu, tranzitorní ischemická ataka).

Mimořádně vzácně byl u uživatelů COC hlášen výskyt trombózy jiných krevních cév, například jaterní, mezenterické, renální, cerebrální nebo retinální žíly a artérie. Nepanuje shoda o tom, zda-li je výskyt těchto příhod spojen s používáním COC.

Příznaky venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulárních příhod mohou zahrnovat:

- jednostranná bolest v noze a/nebo otok;
- náhlá silná bolest na hrudníku, ať již vyzařuje do levé ruky či nikoliv;
- náhlá dechová nedostatečnost;
- náhlý nástup kašle;
- jakákoliv neobvyklá, závažná, prolongovaná bolest hlavy;
- náhlá částečná či úplná ztráta vidění;
- diplopie;
- nearticulovaná řeč nebo afázie;
- vertigo;
- kolaps s fokálními křečemi nebo bez nich;
- slabost nebo velmi výrazná necitlivost náhle postihující jednu stranu nebo jednu část těla, motorické poruchy;
- „akutní“ břicho.

Riziko venózních tromboembolických příhod u uživatelů COC roste s:

- věkem;

- pozitivní rodinnou anamnézou (žilní tromboembolismus u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku. Jestliže je podezření na dědičnou predispozici, žena by se měla před rozhodnutím o užívání některého COC obrátit na specialistu s žádostí o radu;
- delší imobilizací, velkým chirurgickým výkonem, jakýmkoli chirurgickým výkonem na dolních končetinách, vážnějším úrazem. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání pilulky (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci. Pokud užívání pilulky nebylo přerušeno před zákrokem, je třeba zvážit možnost antitrombotické léčby.
- obezitou (body mass index nad 30 kg/m²);

Ohledně možné úlohy varixů a superficiální tromboflebitidy při vzniku venózní tromboembolie neexistuje jednotný názor.

Riziko arteriální tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulární příhody roste s:

- věkem;
- kouřením (ženy nad 35 let by měly být důrazně vyzvány, aby nekouřily, chtějí-li užívat COC);
- pozitivní rodinnou anamnézou (arteriální tromboembolie u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku); Jestliže je podezření na dědičnou predispozici, žena by se měla před rozhodnutím o užívání některého COC obrátit na specialistu s žádostí o radu;
- obezitou (body mass index nad 30 kg/m²);
- dyslipoproteinémií;
- hypertenzí;
- migrénou;
- onemocněním srdečních chlopní;
- fibrilací srdečních síní;

Kontraindikací může být také přítomnost jednoho závažného nebo několika méně závažných rizikových faktorů venózního nebo arteriálního onemocnění. V úvahu by se měla vzít také možnost antikoagulační léčby. Uživatelky COC by také měly být informovány o nutnosti kontaktovat lékaře v případě zjištění možných příznaků trombózy. V případě zjištění trombózy nebo podezření na ni musí být užívání COC přerušeno. Adekvátní alternativní antikoncepce musí být zajištěna při antikoagulační terapii (kumariny), vzhledem k teratogenicitě těchto přípravků.

V šestinedělí je třeba počítat se zvýšeným rizikem tromboembolismu (informace viz bod 4.6 „Těhotenství a kojení“).

Další onemocnění, která podle dostupných informací souvisejí s oběhovými poruchami, jsou diabetes mellitus, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba či colitis ulcerosa) a srpkovitá anémie.

Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání COC (může se jednat o prodrom cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému vysazení COC.

- 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 papilloma virem (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 nitrobršišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbršišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

- Jiná onemocnění

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 cholelázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování 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 glukózovou 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.

Občas se může vyskytnout chloazma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu by se měly během užívání COC vyhybat 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 laktosy v tabletě. Pacientky trpící vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy nebo galaktózy, které jsou na bezlaktosové dietě, musí toto množství vzít v úvahu.

Lékařské vyšetření / sledování

Před zahájením nebo obnovením užívání COC je třeba sepsat s pacientkou kompletní zdravotní anamnézu (včetně rodinné anamnézy) a vyloučit možné těhotenství. Měl by být změřen krevní tlak a provedeno celkové vyšetření pacientky s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Ženy mají být instruovány, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci a řídily se v ní uvedenými pokyny. Frekvence a povaha těchto vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny každé ženě.

Ženy je třeba upozornit, že orální kontraceptiva je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani jinými pohlavně přenosnými nemocemi.

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 orálních 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 užívajících přípravek Qlaira.

U uživatelék 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.

- Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Qlaira

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a jinými léčivými přípravky mohou vést ke krvácení z průniku nebo k selhání kontracepce. Následující interakce byly popsány v literatuře pro COC obecně nebo byly studovány v klinických studiích s přípravkem Qlaira.

Dienogest je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Interakce se mohou objevit s fenytoinem, barbituráty, primidonem, karbamazepinem, rifampicinem a pravděpodobně také s oxkarbazepinem, topiramatem, felbamatem, HIV medikací (např. ritonavirem a/nebo nevirapinem), griseofulvinem a s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*). Mechanismus interakce je zřejmě založen na schopnosti těchto látek indukovat aktivitu jaterního enzymu (např. CYP 3A4 enzymu) což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů.

Maximální indukce enzymu je obecně zjištěna až 2-3 týdny po počátku užívání, ale poté mohou účinky trvat přinejmenším 4 týdny po ukončení léčby.

V klinické studii silný induktor CYP3A4 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%.

Ženy s krátkodobou léčbou (do 1 týdne) některým přípravkem z výše uvedených skupin léků nebo jednotlivými léčivými látkami (kromě rifampicinu) by měly přechodně používat navíc k COC ještě bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby a ještě následujících 14 dní po jejím ukončení.

Ženy léčené rifampicinem by měly navíc k COC používat bariérovou metodu po celou dobu léčby rifampicinem ještě 28 dnů po jejím ukončení.

Ženám na chronické léčbě léčivými látkami indukujícími mikrosomální enzymy by měla být doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda kontracepce.

Známé inhibitory CYP3A4, jako jsou azolová antimykotika, cimetidin, verapamil, makrolidy, diltiazem, antidepresiva a grapefruitová šťáva, mohou zvyšovat hladiny dienogestu v plazmě.

Ve studii zkoumající účinek inhibitorů CYP3A4 (ketokonazol, erytromycin), byly zvýšeny hladiny dienogestu a estradiolu v plazmě v ustáleném stavu. Současné podávání se silným inhibitorem ketokonazolem mělo za následek zvýšení AUC (0-24 hod.) v ustáleném stavu o 186 % pro dienogest a o 57 % pro estradiol. Při současném podávání se středně silným inhibitorem erytromycinem AUC (0-24 hod.) dienogestu a estradiolu v ustáleném stavu vzrostla o 62 % v prvním a 33 % v druhém případě. Klinický význam těchto interakcí není znám

Selhání kontracepce bylo také hlášeno při užívání antibiotik jako penicilinů a tetracyklinů. Mechanismus tohoto účinku nebyl objasněn.

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

Orální 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.

- **Laboratorní vyšetření**

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, 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 Těhotenství a kojení

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).

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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Qlaira nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů dle MedDRA (MedDRA SOC). K popisu určité nežádoucí reakce jsou uvedeny nejhodnější 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 vaginitis
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
Cévní poruchy		Návaly horka Hypertenze	Krvácení z varikozních žil Návaly horka Zánět povrchových žil

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)
			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 tkáně	Akné ⁹	Alopecie Hyperhidróza Pruritus ¹⁰ Vyrážka ¹¹	Alergické kožní reakce ¹² Chloasma Dermatitis Hirsutismus Hypertrichosis Neurodermatitida Porucha pigmentace 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 Metrorage ¹⁵	Zvětšení prsů ¹⁶ Větší prsní hmota Cervikální dysplazie Dysfunkční uterinní krvácení Dyspareunia Fibrocystické onemocnění prsů Menoragie Menstruační poruchy Ovariální cysta Bolesti v pánvi Premenstruální syndrom Leiomyom dělohy Spasmy dělohy Uterinní/vaginální krvácení, včetně špinění ¹⁷ Vaginální výtok Vulvovaginální suchost	Abnormální krvácení z odnětí 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 Pocit pálení pochvy 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 alanin aminotransferázy, aspartát aminotransferázy gama-glutamyl transferázy
- 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

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:

- Venózní tromboembolické poruchy
- Arteriální tromboembolické poruchy
- Hypertenze
- Jaterní tumory
- Výskyt nebo zhoršení stavů, jejichž spojitost s COC není potvrzena: Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, těhotenský herpes, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka.
- Chloasma
- Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí mohou být příčinou přerušování užívání COC až do návratu hodnot jaterních funkcí k normálu.
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat či zhoršit příznaky angioedému

Frekvence diagnózy rakoviny prsu je u uživatelky OC velmi mírně zvýšena. 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.

Kromě shora uvedených nežádoucích účinků se za léčby COC obsahující ethinylestradiol objevil erythema nodosum, erythema multiforme, výtok z prsů a hypersenzitivita. Ačkoliv tyto příznaky nebyly hlášeny během klinických studií prováděných s přípravkem Qlaira, nelze vyloučit možnost, že se také vyskytnou během léčby.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky z předávkování. Příznaky, které se mohou vyskytnout v případě předávkování aktivními tabletami, zahrnují: nevolnost, 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 estrogenery, sekvenční přípravky

ATC kód: G03AB

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.

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 6ti 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 6ti 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 prodrugu 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.

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.

Metabolismus

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.

Metabolismus

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 28 denního 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 laktózy
kukuřičný škrob
předželatinovaný kukuřičný škrob
povidon K25 (E1201)
magnesium-stearát (E572)

Placebo (neaktivní) potahované tablety

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

Potahová vrstva tablet:

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

hypromelóza 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 velikost 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 v řadách, 2 tmavě červené tablety, 2 bílé tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nespotřebovaný přípravek nebo odpadní materiál má být likvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Schering Pharma AG
D - 13342 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/032/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.1.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

8.10.2010