

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qlaira, filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert brett (28 filmdrasjerte tabletter) inneholder i denne rekkefølgen:

2 mørkegule tabletter med 3 mg østradiolvalerat

5 mellomrøde tabletter med 2 mg østradiolvalerat og 2 mg dienogest

17 lysegule tabletter med 2 mg østradiolvalerat og 3 mg dienogest

2 mørkerøde tabletter med 1 mg østradiolvalerat

2 hvite tabletter uten virkestoff

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver mørkegule, filmdrasjerte tablett inneholder 45,942 mg laktose (som monohydrat)

Hver mellomrøde tablett inneholder 44,992 mg laktose (som monohydrat)

Hver lysegule tablett inneholder 44,042 mg laktose (som monohydrat)

Hver mørkerøde tablett inneholder 47,842 mg laktose (som monohydrat)

Hver hvite tablett inneholder 49,538 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Mørkegul, rund, filmdrasjert tablett med bikonvekse sider, én side merket med bokstavene "DD" i en likesidet sekskant.

Mellomrød, rund, filmdrasjert tablett med bikonvekse sider, én side merket med bokstavene "DJ" i en likesidet sekskant.

Lysegul, rund, filmdrasjert tablett med bikonvekse sider, én side merket med bokstavene "DH" i en likesidet sekskant.

Mørkerød, rund, filmdrasjert tablett med bikonvekse sider, én side merket med bokstavene "DN" i en likesidet sekskant.

Hvit, rund, filmdrasjert tablett med bikonvekse sider, én side merket med bokstavene "DT" i en likesidet sekskant.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oral antikonsepsjon.

Behandling av kraftig menstruasjonsblødning uten organpatologi hos kvinner med behov for oral antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Qlaira bør være basert på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Qlaira er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Dosering

Hvordan du bruker Qlaira

Tablettene skal tas hver dag til omtrent samme tid. Tablettene tas om nødvendig med litt væske og i den rekkefølgen som er angitt på blisterbrettet. Tablettene tas uten opphold. Det skal tas én tablett daglig i 28 etterfølgende dager. Et nytt brett påbegynnes dagen etter den siste tablett på forrige brett. Bortfallsblødningen begynner normalt under inntak av de siste tablettene på brettet, og er kanskje ikke avsluttet når man begynner på neste brett. Hos noen kvinner starter blødningen først etter at de første tablettene på neste brett er tatt.

Hvordan begynner behandlingen med Qlaira

- Ingen tidligere bruk av hormonell antikonsepsjon (i løpet av den siste måneden)

Behandlingen skal begynne på den første dagen i kvinnens naturlige menstruasjonssyklus (det vil si menstruasjonsblødningens første dag).

- Overgang fra andre kombinasjonspreparater: kombinasjons-p-piller, p-ring, p-plaster

Behandlingen med Qlaira bør starte dagen etter den siste virksomme tablett til det tidligere kombinasjonspreparatet. Ved bruk av p-ring eller p-plaster bør kvinnen starte behandlingen med Qlaira den dagen ringen eller plasteret fjernes.

- Overgang fra en metode som kun inneholder progestogen (minipille, injeksjonspreparat, implantat) eller fra et intrauterint system som frigjør progestogen (spiral).

Kvinnen kan gå over fra minipillen på en hvilken som helst dag (fra et implantat eller spiral på dagen det fjernes, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skal gjøres), men bør i alle disse tilfellene anbefales å benytte tilleggsprevensjon (barrieremetode) i de første **9 dagene** etter oppstart med Qlaira.

- Etter abort i første trimester.

Behandlingen kan startes umiddelbart. Det er da ikke behov for å bruke annen prevensjon.

- Etter fødsel eller abort i andre trimester.

For kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

Kvinnen bør anbefales å starte behandlingen på dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Hvis behandlingen startes senere, anbefales det å bruke annen prevensjon (barrieremetode) i tillegg de første **9 dagene**. Hvis samleie allerede har skjedd, må graviditet utelukkes før behandlingen med kombinasjons-pillene starter, ellers må kvinnen vente med å bruke preparatet til den første menstruasjonen inntreffer.

Hvis tablettene ikke tas til riktig tid

Glemte hvite tabletter (placebotabletter) kan ses bort fra. De bør imidlertid kastes for å unngå at placeboperioden forlenges.

De følgende rådene gjelder kun hvis kvinnen glemmer å ta aktive tabletter:

Hvis tablettene tas **mindre enn 12 timer for sent**, reduseres ikke antikonsepsjonen. Kvinnen skal da ta tablettene så snart hun husker det. De andre tablettene skal tas til vanlig tid.

Hvis tablettene tas **mer enn 12 timer for sent**, kan antikonsepsjonen være redusert.

Avhengig av når i syklusen, som angitt på det gjeldende brettet, kvinnen glemmer å ta tablettene (se tabellen under for detaljer), gjelder følgende prinsipper om tablettinntak og **alternativ prevensjon** (f.eks. en barrieremetode som kondom):

DAG	Farge Innhold av østradiolvalerat (EV)/dienogest (DNG)	Prinsipper som skal følges hvis man tar <u>én</u> glemt tablett mer enn 12 timer for sent:
1 – 2	Mørkegule tabletter (3,0 mg EV)	- Ta den glemte tablett så snart som mulig - Ta neste tablett til vanlig tid (selv om det betyr at du må ta to tabletter på samme dag) - Fortsett å ta én tablett hver dag til vanlig tid - Bruk alternativ prevensjon i de neste 9 dagene
3 - 7	Mellomrøde tabletter (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Lysegule tabletter (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Lysegule tabletter (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	- Ikke ta den glemte tablett og kast det gjeldende brettet - Ta den første tablett fra et nytt brett - Fortsett å ta én tablett hver dag fra det nye brettet til vanlig tid - Bruk alternativ prevensjon i de neste 9 dagene
25 – 26	Mørkerøde tabletter (1,0 mg EV)	- Ta den glemte tablett så snart som mulig - Ta neste tablett til vanlig tid (selv om det betyr at du må ta to tabletter på samme dag) - Fortsett å ta én tablett hver dag til vanlig tid - Det er ikke nødvendig med alternativ prevensjon
27-28	Hvite tabletter (Placebo)	- Kast den glemte tablett - Ta neste tablett til vanlig tid - Når den siste tablett i det gjeldende brettet blir glemt, må du fortsette å ta den første tablett fra det nye brettet til vanlig tid - Det er ikke nødvendig med alternativ prevensjon

Det skal ikke tas mer enn to tabletter i løpet av en dag.

Hvis kvinnen har glemt å begynne på et nytt brett eller hvis hun har glemt å ta en eller flere tabletter i løpet av dag 3-9 på brettet, kan hun allerede være gravid (forutsatt at hun har hatt samleie i løpet av de 7 dagene før forglemmelsen). Jo flere tabletter (av den typen som inneholder begge virkestoffene, dvs. dag 3-24) som glemmes og jo nærmere det skjer placebofasen, desto større er risikoen for graviditet.

Hvis kvinnen har glemt å ta tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning ved avslutningen av et brett/påbegynnelsen av et nytt, må muligheten for graviditet vurderes.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré) kan føre til ufullstendig absorpsjon, og annen prevensjon bør derfor benyttes.

Ved oppkast i løpet av de første 3-4 timene etter inntak av en aktiv tablett, bør en ny tablett tas så snart som mulig. Den nye tablett bør tas i løpet av 12 timer etter at den vanlige tablett er blitt inntatt. Hvis det har gått mer enn 12 timer, gjelder samme retningslinjer som ved tabletter som ikke tas til riktig tid (se

pkt. 4.2 Hvis tablettene ikke tas til riktig tid). Hvis kvinnen ikke ønsker å endre det normale mønsteret for tablettinntak, må hun ta de(n) ekstra tabletten(e) fra et annet brett.

Ytterligere informasjon om spesielle pasientgrupper

Barn og ungdom

Det foreligger ikke data på bruk hos ungdom under 18 år.

Geriatriske pasienter

Qlaira er ikke indisert til bruk etter menopause.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Qlaira er kontraindisert til kvinner med alvorlig leversykdom. Se også pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Qlaira er ikke spesifikt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonell prevensjonsmidler må ikke brukes ved følgende tilstander. Hvis noen av disse tilstandene skulle inntre for første gang under bruken av kombinerte hormonell prevensjonsmidler, skal behandlingen seponeres straks.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
 - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venetrombose eller lungeemboli).
 - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, for eksempel APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel.
 - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4).
 - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4).
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk angrep TIA).
 - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter).
 - Migræne med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen.
 - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normale igjen
- Tidligere eller nåværende levertumorer (god- eller ondartede)

- Kjente eller mistenkte maligne tilstander i genitale organer eller brystene, hvis disse er påvirket av kjønnssteroider
- Ikke-diagnostisert vaginal blødning
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt under, er til stede, må Qlairs egnethet diskuteres med kvinnen.

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Qlaira skal seponeres.

Ved tilfeller av mistenkt eller bekreftet venøs tromboembolisme eller arteriell tromboembolisme, skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler seponeres. Ved tilfeller der behandling med antikoagulanter er igangsatt skal passende alternative prevensjonsmetoder initieres på grunn av antikoagulantbehandlingens teratogenisitet (kumariner).

De følgende advarslene og forsiktighetsreglene stammer hovedsakelig fra kliniske og epidemiologiske data fra kombinasjons-p-piller med etinyløstradiol.

- Sirkulasjonsforstyrrelser

Risiko ved venøs tromboembolisme

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme. Begrensede data viser at risiko for venøs tromboembolisme for Qlaira kan ligge i det samme området. Beslutningen om å bruke andre produkter (som Qlaira) enn de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Data viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**

Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

Epidemiologiske studier hos kvinner som bruker lav dose (<50 µg etinyløstradiol) kombinert med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler har vist at cirka 6-12 av 10 000 kvinner vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år.

Det er anslått at cirka 6¹ av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel, vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år.

Begrensede epidemiologiske data viser at risiko for venøs tromboembolisme ved bruk av Qlaira kan ligge i det samme området som risikoen for andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, inkludert kombinerte hormonelle prevensjonsmidler med levonorgestrel.

Antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år er lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden.

Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodårer, f.eks. vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer eller i retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risiko for komplikasjoner ved venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell).

Qlaira er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller må kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

¹Midtpunktet i området 5–7 per 10 000 kvinner/år basert på relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på cirka 2,3- til 3,6

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) >30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av p-pillen (minst 4 uker før eventuell planlagt kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder skal brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Qlaira ikke er seponert på forhånd.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Høy alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om hvorvidt den mulige rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har i forbindelse med forverring av venøs trombose.

Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post-partum-perioden må vurderes (for informasjon om "Graviditet og amming", se pkt. 4.6).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venøs trombose og lungeemboli)

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venøs trombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.
-

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterke brystmerter
- alvorlig, lett hodepine eller svimmelhet

- rask eller uregelmessig hjerterytme.

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelig.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. Qlaira er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom kvinnen har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør totalrisiko vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke-kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Høy alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) >30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering
Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer,

Symptomer på arteriell tromboembolisme

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

- Tumor

Det er rapportert om økt risiko for cervikalcancer ved langtidsbruk (>5 år) av kombinasjons-p-piller. Men det er fortsatt kontroversielt hvorvidt disse funnene kan relateres til seksuell atferd eller andre faktorer, for eksempel HPV (humant papillomavirus).

En meta-analyse av 54 epidemiologiske studier har rapportert at det er en noe økt relativ risiko (RR=1,24) for diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av kombinasjons-p-pillen. Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er det noe større antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nettopp har brukt en kombinasjons-p-pille, lite i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Disse studiene har ikke påvist noen årsakssammenheng. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker en kombinasjons-p-pille, de biologiske virkningene av kombinasjons-p-pillen eller en kombinasjon av begge disse faktorene. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som bruker p-piller, virker å være mindre klinisk fremskreden enn kreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

I sjeldne tilfeller er det rapportert om godartede levertumorer, og enda sjeldnere om ondartede levertumorer hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor må vurderes som differensialdiagnose hvis alvorlig smerte i øvre abdomen, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning forekommer hos kvinner som tar en kombinasjons-p-pille.

Hepatitt C

Under kliniske studier med HCV-kombinasjonsregimet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, var ALAT-økninger på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Dessuten ble ALAT-økninger også observert hos kvinner som ble behandlet med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og som brukte legemidler med etinyløstradiol, f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogentyper enn etinyløstradiol, f.eks. østradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, hadde en ALAT-økning lignende de som ikke hadde fått noen type østrogen; men på grunn av det begrensede antallet kvinner som bruker disse andre østrogentypene, bør forsiktighet utvises ved samtidig administrasjon med følgende kombinasjonsregimer: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir. Se pkt. 4.5.

- Andre tilstander

Kvinner med hypertriglyseridemi eller med en familiær sykehistorie for dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjons-p-piller.

Selv om det er rapportert om små økninger i blodtrykket hos mange kvinner som tar kombinasjons-p-piller, er klinisk relevante tilfeller sjeldne. Hvis konstant økt blodtrykk utvikler seg hos en kvinne som bruker kombinasjons-p-piller, vil legen seponere behandlingen og behandle hypertensjonen. Der det vurderes som egnet, kan bruken av det perorale kombinasjonspreparatet gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås med behandling mot hypertensjon.

Det er rapportert at følgende tilstander kan forekomme eller forverres ved både graviditet og bruk av kombinasjons-p-piller, men en sammenheng med bruken av kombinasjons-p-piller er ikke fastslått: Gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase, gallesteiner, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otosklerose-relatert hørselstap.

Eksogene østrogentyper kan indusere eller forverre symptomene på arvelig eller ervervet angioødem.

Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjon kan kreve at behandlingen med kombinasjons-p-pillen avbrytes inntil leverfunksjonsverdiene blir normale igjen. Tilbakevendende kolestatisk gulsott og/eller kolestase-relatert pruritus som tidligere har forekommet under graviditet, eller tidligere bruk av kjønnssteroider krever at bruken av det perorale kombinasjonspreparatet avbrytes.

Selv om kombinasjons-p-piller kan ha en innvirkning på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke bevis for at det er nødvendig å endre den terapeutiske behandlingen hos diabetikere som bruker slike preparater (inneholdende <0,05 mg etinyløstradiol). Diabetikere må imidlertid følges nøye opp av lege, særlig i begynnelsen av behandlingen med det perorale kombinasjonspreparatet.

Forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt har vært rapportert i forbindelse med bruk av kombinasjons-p-piller.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Kloasme kan forekomme, særlig hos kvinner som tidligere har hatt *chloasma gravidarum*. Kvinner med kloasmetendens bør unngå sollys og ultrafiolett stråling når de tar kombinasjons-p-piller.

Østrogener kan føre til væskeretensjon. Derfor skal pasienter med dysfunksjon i hjerte eller nyrer, overvåkes nøye. Pasienter med terminal nyresvikt må overvåkes nøye, da nivået av sirkulerende østrogen kan være forhøyet etter administrering av Qlaira.

Dette legemidlet inneholder ikke mer enn 50 mg laktose per tablett. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Qlaira bør det innhentes en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket bør måles og en fysisk undersøkelse bør utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Qlaira sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen bør også oppfordres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser bør være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Redusert effekt

Effekten av kombinasjons-p-piller kan være redusert i følgende situasjoner: Hvis de aktive tablettene ikke tas til riktig tid (se pkt. 4.2), ved gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) i perioden med aktive tabletter eller hvis de tas samtidig med andre legemidler (se pkt. 4.5).

Sykluskontroll

Med alle kombinasjons-p-piller kan uregelmessige blødninger (sporblødning eller gjennombruddsblødninger) forekomme, særlig i løpet av de første månedene preparatet tas. Derfor er vurderingen av eventuelle uregelmessige blødninger kun nyttig etter en tilpasningsperiode på cirka tre menstruasjonssykluser.

Basert på pasientdagbøker fra en komparativ klinisk utprøving var prosentandelen kvinner som opplevde intrasykliske blødninger per syklus, mellom 10 til 18 % for Qlaira-brukere.

Brukere av Qlaira kan oppleve amenoré selv om de ikke er gravide. Basert på pasientdagbøker forekommer amenoré i cirka 15 % av syklusene.

Hvis Qlaira er blitt tatt i henhold til instruksene under pkt. **Error! Reference source not found.**, er det usannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis Qlaira ikke er tatt i henhold til instruksene før den første uteblitte bortfallsblødningen eller hvis bortfallsblødningen uteblir i to påfølgende sykluser, må graviditet utelukkes før bruken av preparatet fortsettes.

Hvis uregelmessige blødninger vedvarer eller inntreffer etter menstruasjonssykluser som før var regelmessige, må det vurderes om ikke-hormonelle faktorer kan være årsaken, og ondartede sykdommer eller graviditet må utelukkes. Utskraping kan også være aktuelt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivingsinformasjonen for bruk av andre legemidler skal konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Følgende interaksjoner er rapportert i faglitteraturen for kombinasjons-p-piller generelt eller er undersøkt i de kliniske utprøvingene av Qlaira.

- **Andre legemidlers effekt på Qlaira**

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan gi økt clearance av kjønns hormoner og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller gi nedsatt prevensjonseffekt.

Behandling

Enzyminduksjon kan sees allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter at behandling med legemidlet er avsluttet kan enzyminduksjonen vedvare i cirka 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller annen prevensjon i tillegg til kombinasjons-p-pillen. Barrieremetoden må benyttes så lenge samtidig behandling med legemidlet pågår og i 28 dager etter at dette er seponert. Dersom behandlingen med legemidlet fortsetter etter at alle de aktive tablettene i pakningen med kombinasjons-p-pillene er tatt, må placebotablettene kastes og kvinnen bør begynne på neste pakning med kombinasjons-p-piller med én gang.

Langtidsbehandling

Hos kvinner som får langtidsbehandling med hepatiske enzyminduserende virkestoffer anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjon i tillegg.

Substanser som gir økt clearance av kombinasjons-p-piller (nedsetter effekten av kombinasjons-p-piller ved enzyminduksjon), f.eks.:

Barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin og HIV-legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligens også felbamat, griseofulvin, oksarbazepin, topiramat og preparater som inneholder prikkperikum (johannesurt/Hypericum perforatum).

I en klinisk studie førte den sterke cytokrom P450 (CYP) 3A4-induseren rifampicin til en signifikant reduksjon i konsentrasjon ved steady state og systemisk eksponering av dienogest og østradiol. AUC (0-24 t) for dienogest og østradiol ved steady state ble redusert med henholdsvis 83 % og 44 %.

Substanser med ulike effekter på clearance av kombinasjons-p-piller:

Samtidig administrering av kombinasjons-p-piller med HIV-proteasehemmere og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med hemmere av hepatitt C-virus (HCV), kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av østrogen eller progestiner. I enkelte tilfeller kan nettoeffekten av disse endringene være klinisk relevante.

Forskrivningsinformasjon for HIV/HCV-legemidler som brukes samtidig skal derfor konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner og andre relaterte anbefalinger. I tvilstilfeller skal en barrieremetode benyttes i tillegg hos kvinner som får behandling med en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer.

Substanser som reduserer clearance av kombinasjons-p-piller (enzymhemmere):

Dienogest er et substrat for CYP 3A4.

Den kliniske relevansen av mulige interaksjoner med enzymhemmere er ennå ikke kjent.

Samtidig administrering med sterke CYP3A4-enzymhemmere kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogen eller progestin eller begge.

Samtidig administrering med den sterke CYP3A4-enzymhemmeren ketokonazol økte AUC (0-24 timer) ved steady state for dienogest og østradiol med henholdsvis 2,9 og 1,6 ganger. Samtidig administrering av den moderate hemmeren erytromycin økte AUC (0-24 timer) ved steady state for dienogest og østradiol med henholdsvis 1,6 og 1,3 ganger.

- **Qlairs effekt på andre legemidler**

Perorale kombinasjonspreparater kan påvirke metabolismen av visse andre virkestoffer. Dermed kan plasma- og vevskonsentrasjonen enten øke (f.eks. ciklosporin) eller gå ned (f.eks. lamotrigin). Nifedipins farmakokinetikk ble ikke påvirket av samtidig administrering av 2 mg dienogest + 0,03 mg etinyløstradiol, noe som bekrefter resultater fra *in vitro*-studier, som indikerer at det er lite sannsynlig at Qlaira i terapeutiske doser hemmer CYP-enzymmer.

- **Andre interaksjoner**

Direktevirkende antivirale midler (DAA-er) og etinyløstradiolholdige legemidler, for eksempel kombinerte hormonelle prevensjonsmidler

Under kliniske studier med HCV-kombinasjonsregimet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, var ALAT-økninger på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I tillegg, også hos pasienter behandlet med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, ble ALAT-økninger observert hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige legemidler, for eksempel kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Direktevirkende antivirale midler (DAA-er) og legemidler som inneholder andre østrogener enn etinyløstradiol, for eksempel østradiol

Kvinner som brukte legemidler med andre østrogentyper enn etinyløstradiol, f.eks. østradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, hadde en ALAT-økning lignende de som ikke hadde fått noen type østrogen; men på grunn av det begrensede antallet kvinner som bruker disse andre østrogentypene, bør forsiktighet utvises ved samtidig administrasjon med følgende

kombinasjonsregimer: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.4).

Laboratorieundersøkelser

Bruken av antikonsepsjonssteroider kan påvirke resultatet av visse laboratorieundersøkelser, inkludert biokjemiske parametere for leverfunksjon, skjoldbruskkjertelfunksjon, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer for (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraksjoner, parametere for karbohydratmetabolisme og parametere for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor det normale laboratorieområdet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Qlaira er ikke indisert under graviditet.

Hvis graviditet inntreffer under bruk av Qlaira, må behandlingen umiddelbart avsluttes. Men omfattende epidemiologiske studier har verken vist forhøyet risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinasjons-p-piller før graviditeten, eller teratogen effekt hvis kombinasjons-p-pillen av vanvare ble tatt under graviditeten. Resultat fra dyrestudier har vist bivirkninger under graviditet og amming (se pkt. 5.3).

Den økte risikoen for venøs tromboembolisme i løpet av post-partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Qlaira gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Kombinasjons-p-piller kan påvirke morsmelken, idet de kan redusere mengden av og endre sammensetningen på melken. Derfor bør bruk av slike preparater vanligvis ikke anbefales før kvinnen har sluttet å amme. Små mengder med antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles med melken i løpet av bruken av det perorale kombinasjonspreparatet. Disse mengdene kan påvirke barnet.

Fertilitet

Qlaira er indisert til å forhindre graviditet. For informasjon om fertilitet etter avsluttet behandling, se pkt. 5.1.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke sett påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner hos brukere av kombinasjons-p-piller.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er hyppigst rapportert ved bruk av Qlaira som peroral antikonsepsjonsbehandling eller til behandling av kraftige blødninger hos kvinner uten organisk patologi som ønsker oral prevensjon, er akne, ubehag i brystet, hodepine, intrasyklisk blødning, kvalme og økt vekt.

Alvorlige bivirkninger er arteriell eller venøs tromboembolisme, som er diskutert i pkt. 4.4.

Bivirkninger i tabellform

I tabellen under er bivirkningene klassifisert etter MedDRA-systemet for organklasser. Den mest passende MedDRA-termen (versjon 12,0) er brukt til å beskrive de oppførte bivirkningene. Synonymer eller relaterte tilstander er ikke oppført, men de skal også tas med i betraktningen. Frekvensene er basert på data fra kliniske utprøvinger. Bivirkningene ble registrert i fem fase III-studier (N=2266 kvinner som hadde risiko for å bli gravide, N=264 kvinner med dysfunksjonell uterusblødning uten organpatologi, med behov for oral antikonsepsjon) og i det minste vurdert som mulig relatert til bruk av Qlaira. Alle bivirkningene som er oppført under "Sjeldne", forekom hos 1 til 2 forsøkspersoner, noe som er angitt som <0,1 %.

N= 2530 kvinner (100,0 %)

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Infeksjoner og parasittære sykdommer		Soppinfeksjon Vulvovaginal soppinfeksjon ¹ Vaginal infeksjon	Candidiasis Oral herpes Inflammasjonssykdom i bekkenet Antatt okulær histoplasmose Tinea versicolor Urinveisinfeksjon Bakteriell vaginose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Økt appetitt	Væskeretensjon Hypertriglyseridemi
Psykiatriske lidelser		Depresjon/nedsatt stemningsleie Følelsesmessige forstyrrelser ² Insomni Nedsatt libido ³ Psykisk lidelse Endringer i stemningsleie ⁴	Aggresjon Angst Dysfori Økt libido Nervøsitet Mareritt Rastløshet Søvnforstyrrelser Stress
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ⁵	Svimmelhet Migrene ⁶	Oppmerksomhetsforstyrrelser Parestesi Vertigo
Øyesykdommer			Intoleranse for kontaktlinser Tørre øyne Hevelser i øyet
Hjertesykdommer			Myokardinfarkt Palpitasjoner
Karsykdommer		Hetetokter Hypertensjon	Blødende varicer Venøs tromboembolisme Arteriell tromboembolisme Hypotensjon Flebitt i overfladiske vener Smerter i vener
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte ⁷ Kvalme	Diaré Oppkast	Obstipasjon Munntørrhet Dyspepsi Gastroøsofageal refluks
Sykdommer i lever og galleveier		Økte nivåer av leverenzym ⁸	Fokal nodulær hyperplasi i leveren Kolecystitt, kronisk
Hud- og underhudssykdommer	Akne ⁹	Alopesi Hyperhidrose Pruritus ¹⁰ Utslett ¹¹	Allergisk hudreaksjon ¹² Kloasme Dermatitt Hirsutisme

Organklassesytem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
			Hypertrikose Nevrodermatitt Pigmentforstyrrelser Seboré Hudlidelser ¹³
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer	Ryggsmerter Smerter i kjeven Tunghetsfølelse
Sykdommer i nyre og urinveier			Smerter i urinveiene
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré Ubehag i brystene ¹⁴ Dysmenoré Intrasykliske blødninger (metroragi) ¹⁵	Forstørrede bryster ¹⁶ Brysttumorer Cervikal dysplasi Dysfunksjonell uterusblødning Dyspareuni Fibrocystisk brystsykdom Menoragi Menstruasjonsforstyrrelser Ovariecyste Bekkenmerter Premenstruelt syndrom Uterint leiomyom Spasmer i uterus Uterin/vaginal blødning inkl. spotting ¹⁷ Vaginal utflod Tørhet i vulva og vagina	Unormal seponeringsblødning Godartet brystneoplasme Brystkreft in situ Brystcyste Utflod fra brystene Cervixpolypp Cervixerytem Blødning under samleie Galaktoré Genitalutflod Hypomenoré Forsinket menstruasjon Ruptur av ovariecyste Vaginal lukt Svie i vulva og vagina Ubehag i vulva og vagina
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Lymfadenopati
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Astma Dyspné Epistaksis
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue Irritabilitet Ødem ¹⁸	Brystsmerter Utilpasshet Pyreksi
Undersøkelser	Vektøkning	Vektnedgang Blodtrykksendringer ¹⁹	Unormalt cervixutstryk

¹ inkludert vulvovaginal candidiasis og sopparter identifisert i cervix

² inkludert gråt og følelsesmessig labilitet

³ inkludert mangel på libido

⁴ inkludert endret stemningsleie og svingninger i stemningsleie

⁵ inkludert spenningshodepine og sinushodepine

- ⁶ inkludert migrene med aura og migrene uten aura
- ⁷ inkludert abdominal oppblåsthet og smerter i øvre og nedre del av abdomen
- ⁸ inkludert økt ALAT, økt ASAT og økt gamma-GT
- ⁹ inkludert pustuløs akne
- ¹⁰ inkludert generalisert pruritus og utslettpræget pruritus
- ¹¹ inkludert makuløst utslett
- ¹² inkludert allergisk dermatitt og urtikaria
- ¹³ inkludert stram hud
- ¹⁴ inkludert bryst smerter, ømme bryster, plager i brystvortene og smerter i brystvortene
- ¹⁵ inkludert uregelmessig menstruasjon
- ¹⁶ inkludert hevelse i brystene
- ¹⁷ inkludert vaginal blødning, genital blødning og uterusblødning
- ¹⁸ inkludert perifert ødem
- ¹⁹ inkludert økt blodtrykk og nedsatt blodtrykk

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert myokardinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venøs trombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, for flere detaljer se pkt. 4.4.

Forekomsten av amenoré og intrasykliske blødninger basert på pasientdagbøker, er oppsummert under pkt. 4.4, Sykluskontroll.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos brukere av kombinasjons-p-piller, se tekst under pkt. 4.4, Advarsler og forsiktighetsregler:

Tumorer

- Frekvensen av diagnostisert brystkreft er noe økt for brukere av kombinasjons-p-piller. Siden brystkreft er sjelden blant kvinner under 40 år, er denne økningen i antall tilfeller liten sammenlignet med den totale risikoen for brystkreft. Sammenhengen med bruk av kombinasjons-p-piller er ukjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.
- Levertumorer

Andre tilstander

- Erythema nodosum, erythema multiforme
- Brystsekresjon
- Hypertensjon
- Forekomst eller forverring av tilstander der årsakssammenhengen med kombinasjons-p-piller ikke er sikker: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, migrene, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk gulsott
- Hos kvinner med arvelig angioødem kan eksogene østrogener indusere eller forverre symptomene på angioødem.
- Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjon kan kreve at behandlingen med kombinasjons-p-piller avbrytes inntil leverfunksjonsverdiene blir normale igjen.
- Kloasme
- Overfølsomhet (inkludert symptomer på utslett, urtikaria).

Interaksjoner

Gjennombruddsblødninger og/eller nedsatt prevensjonseffekt kan oppstå som følge av interaksjoner med andre legemidler (enzyminduktorer) og orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har ikke vært rapportert skadelige effekter ved overdosering. Symptomer som kan forekomme ved overdosering av aktive tabletter: Kvalme, oppkast og, hos unge jenter, lett blødning fra skjeden. Det finnes ikke noe spesifikt antidot; det må gis symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, sekvenspreparater

ATC-kode: G03AB08

I kliniske utprøvinger av Qlaira i EU og USA/Canada ble følgende Pearl-indeks beregnet:

Pearl-indeks (18-50 år)

Metodefeil: 0,42 (øvre grense 95 % KI 0,77)

Brukerfeil + metodefeil: 0,79 (øvre grense 95 % KI 1,23)

Pearl-indeks (18-35 år)

Metodefeil: 0,51 (øvre grense 95 % KI 0,97)

Brukerfeil + metodefeil: 1,01 (øvre grense 95 % KI 1,59)

Virkningsmekanismen til kombinasjons-p-piller er basert på interaksjon mellom en rekke faktorer, der de viktigste er undertrykkelse av ovulasjonen, endringer i cervixsekretet og endringer i endometriet.

I en studie med hemming av ovulasjon over 3 sykluser, førte behandling med Qlaira til undertrykkelse av follikkelutvikling hos de fleste kvinnene. Ovarieaktiviteten gikk tilbake til samme nivå som før behandling i løpet av den første syklusen etter avsluttet behandling.

Qlaira doseres ved bruk av et regime med trinnvis reduksjon av østrogen og trinnvis økning av progestin, som kan brukes til behandling av kraftig menstruasjonsblødning uten organpatologi, der symptomene noen ganger betegnes som dysfunksjonell uterusblødning (DUB).

To multisenter-, dobbeltblinde, randomiserte studier med lignende design ble gjennomført for å undersøke effekt og sikkerhet av Qlaira hos kvinner som hadde symptomer på DUB og som ønsket å

bruke oral antikonsepsjon. Totalt 269 kvinner ble randomisert til Qlaira-gruppen og 152 til placebogruppen.

Etter 6 måneders behandling var median verdi for blodtap ved menstruasjonsblødning redusert med 88 %, fra 142 ml til 17 ml, i Qlaira-gruppen sammenlignet med 24 %, fra 154 ml til 117 ml, i placebogruppen.

Etter 6 måneders behandling var andelen kvinner som var helt frie for DUB-symptomer 29 % i Qlaira-gruppen sammenlignet med 2 % i placebogruppen.

Østroget i Qlaira er østradiolvalerat, en ester av det naturlige humane 17 β -østradiol (1 mg østradiolvalerat tilsvarer 0,76 mg 17 β -østradiol). Dette østroget er annerledes enn østrogetene etinyløstradiol eller dets forløper mestranol, som vanligvis brukes i kombinasjons-p-piller, ved at det ikke har en etinylgruppe i 17-alfaposisjon.

Dienogest er et nortestosteronderivat uten androgen aktivitet, men med en antiandrogen aktivitet på omtrent en tredel av det cyproteronacetat har. Dienogest binder seg til progesteronreseptorer i uterus med bare 10 % av den relative affiniteten for progesteron. Til tross for den lave affiniteten for progesteronreseptorene, har dienogest en sterk progestogen effekt *in vivo*. Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid virkning *in vivo*.

Histologiske prøver av endometriet ble undersøkt i en undergruppe av kvinner (n=218) i en klinisk studie etter 20 behandlingssykluser. Det ble ikke funnet noen unormale resultater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

- **Dienogest**

Absorpsjon

Oralt administrert dienogest absorberes raskt og så godt som fullstendig. Maksimale plasmakonsentrasjoner etter oral administrering av en Qlaira-tablett med 2 mg østradiovalerat + 3 mg dienogest oppnås etter omtrent 1 time. Absolutt biotilgjengelighet er cirka 91 %. Farmakokinetikken til dienogest er doseproporsjonal i doseområdet 1-8 mg.

Samtidig inntak av mat har ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller graden av absorpsjon av dienogest.

Distribusjon

En relativ høy andel på 10 % av sirkulerende dienogest finnes i fri form, og cirka 90 % er bundet spesifikt til albumin. Det binder seg ikke til spesifikke transportproteiner som SHBG og CBG. Distribusjonsvolumet ved steady state ($V_{d,ss}$) av dienogest er 46 l etter intravenøs administrering av 85 μ g 3 H-dienogest.

Biotransformasjon

Dienogest metaboliseres nesten fullstendig via de kjente steroidmetabolisme-mekanismene (hydroksylering og konjugasjon), hovedsakelig via CYP3A4. De farmakologisk inaktive metabolittene skilles raskt ut, noe som fører til at dienogest blir den viktigste fraksjonen i plasma og utgjør cirka 50 % av sirkulerende dienogestrelaterte komponenter. Total clearance etter intravenøs administrering av 3 H-dienogest ble beregnet til 5,1 l/t.

Eliminasjon

Plasmahalveringstiden til dienogest er cirka 11 timer. Dienogest har høy metaboliseringsgrad, og bare 1 % av legemidlet skilles ut i uforandret form. Forholdet mellom utskillelse i urin og fæces er omtrent 1:3 etter oral administrering av 0,1 mg/kg. Etter oral administrering skilles 42 % av dosen ut i løpet av de første 24 timene og 63 % etter 6 dager ved renal utskillelse. Til sammen 86 % av dosen skilles ut via urin og fæces etter 6 dager.

Steady state

Dienogests farmakokinetikk påvirkes ikke av SHBG-nivåer. Konsentrasjon ved steady state oppnås etter tre dager med dosen 3 mg dienogest kombinert med 2 mg østradiolvalerat. Minimal, maksimal og gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av dienogest ved steady state er henholdsvis 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml og 33,7 ng/ml. Gjennomsnittlig akkumulasjonsforhold for AUC (0-24 t) ble fastslått til 1,24.

- **Østradiolvalerat**

Absorpsjon

Etter oral administrering absorberes østradiolvalerat fullstendig. Spaltingen til østradiol og valeriansyre finner sted under absorpsjonen av slimhinnene i mage-/tarmkanalen eller i løpet av første leverpassering. Dette gir opphav til naturlig østradiol og dets metabolitter østron og østriol. Maksimal serumkonsentrasjon av østradiol er 70,6 pg/ml og oppnås mellom 1,5 og 12 timer etter inntak av en tablett med 3 mg østradiolvalerat på dag 1.

Biotransformasjon

Valeriansyre metaboliseres svært raskt. Etter oral administrering er omtrent 3 % av dosen direkte biotilgjengelig i form av østradiol. Østradiol gjennomgår en omfattende førstepassasje-metabolisme, og en betydelig del av den administrerte dosen blir metabolisert allerede i tynntarmens mukosa. Sammen med den presystemiske metabolismen i leveren blir cirka 95 % av den oralt administrerte dosen metabolisert før den kommer ut i den systemiske sirkulasjonen. Hovedmetabolittene er østron, østronsulfat og østronglukuronid.

Distribusjon

I serum er 38 % av østradiol bundet til SHBG, 60 % til albumin, mens 2-3 % sirkulerer i fri form. Østradiol kan føre til en svak indusering av SHBGs serumkonsentrasjon på en doseavhengig måte. På dag 21 i behandlingssyklusen var SHBG omtrent 148 % av baseline og sank til cirka 141 % av baseline ved dag 28 (slutten av placeboperioden). Fordelingsvolumet ble målt til omtrent 1,2 l/kg etter intravenøs administrering.

Eliminasjon

Østradiols halveringstid i plasma er cirka 90 min. Etter oral administrering er situasjonen en annen. Som følge av den store mengden sirkulerende østrogensulfater og glukuronider, i tillegg til den enterohepatiske resirkulasjonen, er halveringstiden til østradiol etter oral administrering en sammensatt parameter som avhenger av alle disse prosessene og varierer mellom 13-20 t. Østradiol og dets metabolitter skilles hovedsakelig ut via urinen, mens cirka 10 % skilles ut i fæces.

Steady state

Østradiols farmakokinetikk påvirkes av SHBG-nivået. Hos unge kvinner er de målte østradiolnivåene i plasma kombinasjonen av endogent østradiol og østradiol fra Qlaira. Under behandlingsfasen med 2 mg østradiolvalerat + 3 mg dienogest var maksimal og gjennomsnittlig serumkonsentrasjon for østradiol henholdsvis 66,0 pg/ml og 51,6 pg/ml. Gjennom den 28 dager lange syklusen varierte de stabile minimumskonsentrasjonene av østradiol mellom 28,7 pg/ml til 64,7 pg/ml.

Spesielle pasientgrupper

Qlairs farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gjentatt dosetoksisitet, genotoksisitet og reproduksjonstoksisitet. En karsinogenitetsstudie av dienogest til mus og en mer avgrenset studie med rotter viste ingen økning i tumorforekomst. Men det er velkjent at kjønnssteroider, som følge av sin hormonelle effekt, kan fremme veksten av visse typer hormonavhengige vev og tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Aktive filmdrasjerte tabletter

Placebo (uvirksomme) filmdrasjerte tabletter

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Pregelatinisert maisstivelse
Povidon K25 (E 1201)
Magnesiumstearat (E 572)

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat (E 572)

Drasjering:

Hypromellose type 2910 (E 464)
Makrogol 6000
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rød (E 172)
og/eller
Jernoksid, gul (E 172)

Hypromellose type 2910 (E 464)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/aluminium-blister i pappmappe.

- Utseende

Pakningsstørrelser:

1 x 28 filmdrasjerte tabletter

3 x 28 filmdrasjerte tabletter

6 x 28 filmdrasjerte tabletter

Hvert brett (28 filmdrasjerte tabletter) inneholder i denne rekkefølgen: 2 mørkegule tabletter og 5 mellomrøde tabletter og 17 lysegule tabletter og 2 mørkerøde tabletter og 2 hvite tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5434

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. juni 2009

Dato for siste fornyelse: 23. august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

15.05.2025