

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Qlaira, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablettkarta (28 filmdragerade tabletter) innehåller i följande ordning:

2 mörkgula tabletter, vardera innehållande 3 mg estradiolvalerat

5 röda tabletter, vardera innehållande 2 mg estradiolvalerat och 2 mg dienogest

17 ljusgula tabletter, vardera innehållande 2 mg estradiolvalerat och 3 mg dienogest

2 mörkröda tabletter, vardera innehållande 1 mg estradiolvalerat

2 vita tabletter innehåller inga aktiva substanser

Hjälpämne med känd effekt:

En mörkgul filmdragerad tablett innehåller 45,942 mg laktos (som monohydrat)

En röd tablett innehåller 44,992 mg laktos (som monohydrat)

En ljusgul tablett innehåller 44,042 mg laktos (som monohydrat)

En mörkröd tablett innehåller 47,842 mg laktos (som monohydrat)

En vit tablett innehåller 49,538 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Mörkgul filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DD" i en liksidig sexhörning.

Röd filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DJ" i en liksidig sexhörning.

Ljusgul filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DH" i en liksidig sexhörning.

Mörkröd filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DN" i en liksidig sexhörning.

Vit filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DT" i en liksidig sexhörning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception

Behandling av riklig menstruationsblödning hos kvinnor utan organisk patologi som önskar oral antikonception.

Vid beslut att förskriva Qlaira ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Qlaira jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt

Oral användning

Dosering

Hur man tar Qlaira

Tabletterna måste tas i den ordning som anges på förpackningen, varje dag vid ungefär samma tidpunkt, med lite vätska om det behövs. Tabletterna ska tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen 28 dagar i följd. Varje nästkommande förpackning påbörjas dagen efter den sista tabletten på föregående karta. Bortfallsblödning börjar vanligen under intaget av de sista tabletterna på kartan och har i vissa fall inte upphört innan nästa karta påbörjas. Hos vissa kvinnor börjar blödningen efter att de första tabletterna på den nya tablettkartan har tagits.

Hur man börjar ta Qlaira

- Ingen hormonell preventivmetod har använts under minst en månad

Tablettintaget ska påbörjas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).

- Byte från annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerat p-piller, vaginalring eller transdermalt plåster)

Kvinnan bör påbörja intaget av Qlaira dagen efter att den sista aktiva tabletten av det tidigare kombinerade p-pillret har tagits (den sista tabletten som innehåller aktiva substanser). Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan börja använda Qlaira samma dag som ringen eller plåstret tas bort.

- Byte från en metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenutsöndrande intrauterint system (hormonspiral)

Kvinnan kan byta när som helst från minipiller (från implantat eller hormonspiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa injektion), men bör i dessa fall rådas att dessutom använda en barriärmetod de första **9 dagarna** av tablettintag.

- Efter abort i första trimestern

Intaget kan påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen mellan dag 21 och 28 efter förlossningen eller aborten. Om kvinnan börjar intaget senare bör hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första **9 dagarna** av tablettintag. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

Om man har glömt att ta tabletter

Missade (vita) placebotabletter kan ignoreras. De bör emellertid kastas bort för att undvika att perioden mellan intag av aktiva tabletter oavsiktligen förlängs.

Följande råd gäller endast för glömda aktiva tabletter:

Om det har gått **högst 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är skyddet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits, kan skyddet vara nedsatt.

Beroende på vilken dag i cykeln, som visas på den aktuella tablettkartan, som tabletten glömdes (se tabellen nedan för detaljer) gäller följande principer för tablettintaget och **extra skydd** (t.ex. en barriärmetod som kondom):

DAG	Färg Innehåll av estradiolvalerat (EV)/dienogest (DNG)	Principer som ska följas om man glömt <u>en</u> tablett i mer än 12 timmar:
1 – 2	Mörkgula tabletter (3,0 mg EV)	- Ta den glömda tabletten omedelbart - Ta nästa tablett vid samma tid som vanligt (även om detta innebär att två tabletter tas på samma dag) - Fortsätt att ta en tablett om dagen vid samma tid som vanligt - Använd extra preventivmetod under de kommande 9 dagarna
3 - 7	Röda tabletter (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Ljusgula tabletter (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Ljusgula tabletter (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	- Ta inte den glömda tabletten och kassera aktuell tablettkarta - Ta den första tabletten i en ny tablettkarta - Fortsätt att ta en tablett om dagen från den nya tablettkartan vid samma tid som vanligt - Använd extra preventivmetod under de kommande 9 dagarna
25 – 26	Mörkröda tabletter (1,0 mg EV)	- Ta den glömda tabletten omedelbart - Ta nästa tablett vid samma tid som vanligt (även om detta innebär att två tabletter tas på samma dag) - Fortsätt att ta en tablett om dagen vid samma tid som vanligt - Ingen extra preventivmetod är nödvändig
27-28	Vita tabletter (placebo):	- Kasta bort den glömda tabletten - Ta nästa tablett vid samma tid som vanligt - När den sista tabletten på tablettkartan missas, fortsätt att ta den första tabletten från den nya tablettkartan vid samma tid som vanligt - Ingen extra preventivmetod är nödvändig

Högst två tabletter får tas samma dag.

Om en kvinna har glömt att börja på en ny tablettkarta eller om hon har glömt en eller flera tabletter dag 3-9 på kartan finns det risk för att hon redan är gravid (om hon har haft samlag under de föregående 7 dagarna innan hon glömde tabletten). Ju fler glömda aktiva tabletter (av

de med de två kombinerade aktiva innehållsämnen dag 3-24) och ju närmare placebotablettfasen glömskan skett, desto större är risken för graviditet.

Om kvinnan har glömt tabletter och bortfallsblödningen sedan uteblir i slutet av tablettkartan/början av en ny tablettkarta bör möjligheten av en graviditet övervägas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen vara ofullständig och ytterligare preventiva åtgärder bör vidtas.

Om kräkningar inträffar inom 3-4 timmar efter intag av aktiv tablett, ska nästa tablett tas så fort som möjligt, helst högst 12 timmar efter att den glömda tabletten skulle ha tagits. Om det har gått mer än 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits, gäller råden för glömda tabletter (se avsnitt 4.2 "Om man har glömt att ta tabletter"). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste motsvarande tablett/tabletter tas från en annan blisterförpackning.

Särskilda patientgrupper

Barn och Ungdomar

Inga data finns tillgängligt för användning hos ungdomar under 18 år

Äldre

Qlaira ska inte användas efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Qlaira är kontraindicerad hos kvinnor med allvarlig leversjukdom, se även avsnitt 4.3.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Qlaira har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel, ska behandlingen upphöra omgående.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)

- Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign)
- Känt eller misstänkt malignt tillstånd som är könshormonberoende (t.ex. i genitalier eller bröst)
- Odiagnostiserad vaginalblödning
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen som finns angivna i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Qlaira diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkaren/barnmorskan ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia har påbörjats ska lämpligt alternativ av preventivmedel användas pga risk för teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

Följande varningar och försiktighetsuppsättningar kommer i huvudsak från kliniska och epidemiologiska data för kombinerade p-piller som innehåller *etinylestradiol*.

Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Begränsade data tyder på att risken för VTE är ungefär densamma för Qlaira. Beslutet att använda en annan produkt (som Qlaira) än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Epidemiologiska studier med kvinnor som använder låg dos (<50 µg etinylestradiol) av kombinerade hormonella preventivmedel har visat att av 10 000 kvinnor kommer mellan 6 och 12 att utveckla VTE under ett år.

Av cirka 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år.

Begränsade epidemiologiska data tyder på att risken för VTE vid behandling med Qlaira är ungefär densamma som risken för andra kombinerade hormonella preventivmedel inklusive kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel. Antalet VTE-händelser per år är med kombinerade hormonella preventivmedel med låg dos är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, till exempel i hepatiska, mesenteriska, renala, eller retinala vener och artärer.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

¹ Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3 till 3,6

Qlaira är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

[illegible]

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Qlaira är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå

- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetstlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

- Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid (> 5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultat av sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk ($RR = 1,24$) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Hepatit C

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor

som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4.5.

- Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Om kvarstående kliniskt betydelsefull hypertoni utvecklas under användningen av ett kombinerat p-piller är det emellertid att rekommendera att läkaren sätter ut p-pillret och behandlar hypertonin. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallstensbildning, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller tills resultat av leverfunktionsprover återgått till det normala. Vid recidiv av kolestatisk gulsot som först uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner bör användningen av kombinerade p-piller avbrytas.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, brukar inte doseringen behöva ändras hos diabetiker som använder kombinerade p-piller (innehållande <0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll när de tar kombinerade p-piller, speciellt under den första tiden.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Östrogener kan orsaka vätskeretention och därför bör patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion stå under noggrann läkarkontroll. Patienter med terminal njurinsufficiens bör stå under noggrann läkarkontroll eftersom nivån av cirkulerande östrogener kan vara förhöjd efter administrering av Qlaira.

Detta läkemedel innehåller upp till 50 mg laktos per tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

- Läkareundersökning/konsultation

Innan användning av Qlaira påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Qlaira jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

- Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan vara reducerad i t.ex. följande situationer: glömda aktiva tabletter (avsnitt 4.2), gastrointestinala störningar under intag av aktiva tabletter (avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (avsnitt 4.5).

- Cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Baserat på patientdagböcker från jämförande kliniska studier, var andelen kvinnor per cykel som upplever mellanblödning 10-18% för kvinnor som använder Qlaira.

Användare av Qlaira kan drabbas av amenorré utan att vara gravida. Baserat på patientdagböcker förekommer amenorré i cirka 15% av cyklerna.

Om Qlaira har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2, är kvinnan sannolikt inte gravid. Om Qlaira däremot inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit efter varandra, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda Qlaira.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och malignitet eller graviditet uteslutas. Endometrieundersökning kan också bli aktuellt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen för kombinerade p-piller i allmänhet eller har studerats vid kliniska studier med Qlaira.

- **Andra läkemedels effekt på Qlaira**

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller uteblivet skydd.

Hantering

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tabletterna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste placebotabletter kasseras och nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart.

Långtidsbehandling

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion), t.ex.

Barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramat och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

I en klinisk studie ledde den potenta cytokrom P450 (CYP) 3A4-induceraren rifampicin till en signifikant minskning av steady state-koncentrationer och systemiska exponeringar av dienogest

och estradiol. AUC (0-24h) av dienogest och estradiol i steady state minskade med 83 % respektive 44 %.

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagener öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör tillägg av en barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Ämnen som reducerar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Dienogest är ett substrat av CYP3A4.

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering med de potenta CYP3A4-hämmare kan öka plasmanivåerna av östrogen eller progestin, eller båda.

Samtidig användning med den potenta CYP3A4-hämmare ketokonazol ökade AUC (0-24 timmar) av dienogest och estradiol i steady state med 2,9 respektive 1,6 gånger. Samtidig administrering av den måttlig potenta hämmaren erytromycin ökade AUC (0-24 timmar) av dienogest och estradiol i steady state med 1,6 respektive 1,3 gånger.

- **Qlairs effekt på andra läkemedel**

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Följaktligen kan koncentrationen i plasma och vävnad antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Farmakokinetiken för nifedipin var inte påverkad av samtidig administrering av 2 mg dienogest + 0,03 mg etinylestradiol vilket bekräftar resultat av *in vitro*-studier som visar på att en hämning av CYP-enzymen orsakad av Qlaira är osannolik vid den terapeutiska dosen.

- **Övriga interaktioner**

Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde

läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel.

Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

Laboratorieprover

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, till exempel kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborativvärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Qlaira är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under användningen av Qlaira ska fortsatt intag avbrytas. Omfattande epidemiologiska studier med kombinerade p-piller som innehåller etinylestradiol har emellertid inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten. Djurstudier tyder inte på en risk för reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Qlaira (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan reducera mängden och ändra sammansättningen av bröstmjölken. Därför bör användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan har slutat amma helt. Små mängder av hormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken. Dessa mängder kan påverka barnet.

Fertilitet

Qlaira är indicerad för att förebygga graviditet. För mer information om hur fertiliteten återfås, se avsnitt 5.1.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts där påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner studerats. Inga effekter på förmågan att köra och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningar med Qlaira vid användning som oralt preventivmedel eller för behandling av riklig menstruationsblödning hos kvinnor utan organisk patologi som önskar oral antikonception är akne, obehagskänsla i bröstet, huvudvärk, mellanblödning, illamående, och viktökning.

Allvarliga biverkningar är arteriell och venös tromboembolism vilka diskuteras mer i avsnitt 4.4.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan rapporterar biverkningar i enlighet med MedDRAs organsystemklassificering (MedDRA-SOC). Den lämpligaste MedDRA-termen (version 12,0) används för att beskriva en viss biverkning. Synonymer och relaterade tillstånd är inte listade men bör också tas hänsyn till. Frekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Biverkningarna registrerades i fem fas III kliniska studier (N = 2 266 kvinnor som riskerade att bli gravida, N=264 kvinnor med **dysfunktionell uterinblödning** utan organisk patologi som önskar oral antikonception) och ansågs åtminstone möjligen relaterade till användning av Qlaira. Alla biverkningar beskrivna under frekvensen 'sällsynta' förekom hos 1-2 frivilliga, vilket resulterar i < 0.1%.

N = 2 530 kvinnor (100,0%)

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till 1/1 000)
Infektioner och infestationer		Svampinfektion Vulvovaginal mykotisk infektion ¹ Vaginal infektion	Candidiasis Oral herpes Inflammation i bäckenet Förmodad okulär histoplasmos Tinea versicolor Urinvägsinfektion Bakteriell vaginit
Metabolism och nutrition		Ökad aptit	Vätskeretention Hypertriglyceridemi

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till 1/1 000)
Psykiska störningar		Depression/nedstämdhet Känslomässiga störningar ² Sömnlöshet Minskad libido ³ Mentala störningar Humörsvängningar ⁴	Aggression Ångest Dysfori Ökad libido Nervositet Mardrömmar Rastlöshet Sömnrubbingar Stress
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ⁵	Yrsel Migrän ⁶	Uppmärksamhetsstörningar Parestesi Vertigo
Ögon			Kontaktlinsintolerans Torra ögon Svullna ögon
Hjärtat			Hjärtinfarkt Hjärtklappning
Blodkärl		Värmevallningar Hypertoni	Blödande åderbräck Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE) Hypotoni Ytlig veninflammation Vensmärta
Magtarmkanalen	Buksmärta ⁷ Illamående	Diarré Kräkningar	Förstoppning Muntorrhet Dyspepsi Gastroesofagal refluxsjukdom
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzzymer ⁸	Fokal nodulär hyperplasi i levern Kronisk kolecystit
Hud och subkutan vävnad	Akne ⁹	Alopeci Hyperhidros Prurit ¹⁰ Utslag ¹¹	Allergiska hudreaktioner ¹² Kloasma Dermatit Hirsutism Hypertrikos Neurodermatit Pigmenteringsrubbingar Seborré Hudrubbingar ¹³
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Ryggvärk Värk i käke Tyngdkänsla
Njurar och urinvägar			Smärta i urinvägar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré Obehagskänsla i bröstet ¹⁴ Dysmenorré Mellanblödning (Metrorragi) ¹⁵	Bröstförstoring ¹⁶ Förtätning av bröstvävnaden Cervikal dysplasi Dysfunktionell blödning i livmodern Dyspareuni	Onormal bortfallsblödning Benign bröstneoplasm Bröstcancer in situ Bröstcystor Sekretion från bröstet Cervikal polyp Cervix erytem

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till 1/1 000)
		Fibrocystisk bröst-sjukdom Menorragi Menstruella störningar Äggstockscystor Bäckensmärta Premenstruellt syndrom Uterint leiomyom Uterinspasm Uterin/vaginal blödning inkl stänklödning ¹⁷ Vaginala flytningar Vulvovaginal torrhet	Blödning vid samlag Galaktorré Genital blödning Hypomenorré Försening av menstruation Brusten äggstockscysta Vaginal odör Vulvovaginal brännande känsla Vulvovaginalt obehag
Blodet och lymfsystemet			Lymfadenopati
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma Dyspné Näsblödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Irritation Ödem ¹⁸	Bröstsmärtor Sjukdomskänsla Feber
Undersökningar	Viktökning	Viktminskning Blodtrycksförändringar ¹⁹	Onormalt cellprov från livmoderhalsen

¹inklusive vulvovaginal candidainfektion och ett identifierat cervikalt fungusprov

²inklusive gråt och instabil affekt

³inklusive avsaknad av libido

⁴inklusive förändrat humör och humörsvängningar

⁵inklusive spänningshuvudvärk och sinushuvudvärk

⁶inklusive migrän med aura och migrän utan aura

⁷inklusive utspänd buk, smärta i övre och nedre buken

⁸inklusive ökad alanin-aminotransferas, ökad aspartat-aminotransferas och ökad gamma-glutamyltransferas

⁹inklusive pustulös akne

¹⁰inklusive generell pruritus och pruritus med utslag

¹¹inklusive makulära utslag

¹²inklusive allergisk dermatit och urtikaria

¹³inklusive spänd hud

¹⁴inklusive smärta i bröststen, bröstvårtsbesvär och smärta i bröstvårtan

¹⁵inklusive oregelbundna blödningar

¹⁶inklusive svullnad av bröststen

¹⁷inklusive vaginal hemorragi, genital hemorragi och uterin hemorragi

¹⁸inklusive perifert ödem

¹⁹inklusive ökat blodtryck och minskat blodtryck

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har

observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Förekomsten av amenorré och mellanblödningar, baserat på patientdagböcker, är sammanfattad i avsnitt 4.4 Cykelkontroll.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller som beskrivs i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet:

Tumörer

- Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är okänt. För ytterligare information, se avsnitten 4.3 samt 4.4
- levertumörer

Andra tillstånd

- erytema nodosum, erytema multiforme
- galaktorré
- hypertoni
- förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, migrän, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytisk uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot
- hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtomen av angioödem
- akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala
- kloasma
- överkänslighet (inklusive symtom som utslag, urtikaria)

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga allvarliga och skadliga fall av överdosering har rapporterats. Symtom som kan uppträda vid överdos av aktiva tabletter är: illamående, kräkningar samt, hos unga flickor, lätt vaginal blödning. Det finns inga antidot och fortsatt behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp (ATC): Gestagener och estrogener, sekvenspreparat

ATC-kod: G03AB08

Följande Pearl-index beräknades i kliniska studier som utförts med Qlaira i Europeiska Unionen och i USA/Kanada:

Pearl-index (18-50 år)

Metodfel: 0,42 (övre gräns 95% konfidensintervall 0,77)

Användarfel + metodfel: 0,79 (övre gräns 95% konfidensintervall 1,23)

Pearl-index (18-35 år)

Metodfel: 0,51 (övre gräns 95% konfidensintervall 0,97)

Användarfel + metodfel: 1,01 (övre gräns 95% konfidensintervall 1,59)

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller är baserad på interaktioner mellan olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovulationshämning, förändringen i cervixsekretet, och förändringar i endometriet.

I en hämningsstudie av ägglossningen som pågick under tre cykler resulterade behandling med Qlaira att den follikulära utvecklingen hos majoriteten av kvinnorna undertrycktes. Under cykeln efter behandlingen återgick ovarieaktiviteten till samma nivåer som före behandlingen.

Qlaira doseras med stegvis minskning av östrogen samt stegvis ökning av progestin vilken kan användas för behandling av riklig menstruationsblödning utan organisk patologi, symtom som ibland kallas för dysfunktionell uterinblödning (DUB).

Två multicenter, dubbelblinda, randomiserade studier med liknande design utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av Qlaira hos kvinnor med symtom av DUB, som önskade oral kontraception. Totalt randomiserades 269 kvinnor till Qlaira och 152 patienter till placebo.

Efter 6 månaders behandling hade median av menstruationsblödning minskat med 88% från 142 ml till 17 ml hos kvinnor behandlade med Qlaira jämfört med 24% från 154 ml till 117 ml i placebogrupper.

Efter 6 månaders behandling var 29% i Qlaira-gruppen helt symtomfri från DUB jämfört med 2% i placebogrupper.

Östrogenet i Qlaira är estradiolvalerat, en ester av det naturliga humana 17 β -estradiol (1 mg estradiolvalerat motsvarar 0,76 mg 17 β -estradiol). Detta östrogen skiljer sig från östrogenerna etinylestradiol eller dess prodrog mestranol som används i andra kombinerade p-piller, då det saknar en etinylgrupp i positionen 17-alfa.

Dienogest är ett nortestosteronderivat utan androgen effekt men med en antiandrogen aktivitet som motsvarar ungefär en tredjedel av den för cyproteronacetat. Dienogest binder till progesteronreceptorn i den humana livmodern med bara 10 % av den relativa affiniteten av progesteron. Trots den låga affiniteten för progesteronreceptorn har dienogest en påtaglig progestogen effekt *in vivo*. Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Endometriehistologi undersöktes i en subgrupp av kvinnor (n=218) i en klinisk studie efter 20 behandlingscykler. Inga onormala resultat observerades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- **Dienogest**

Absorption

Dienogest som administreras oralt absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer, 90,5 ng/ml, uppnås cirka en timme efter oral administrering av Qlaira-tabletten innehållande 2 mg estradiolvalerat + 3 mg dienogest. Biotillgängligheten är cirka 91 %. Dienogests farmakokinetik är dosproportionell inom dosintervallet 1 – 8 mg.

Samtidigt födointag har ingen klinisk relevant effekt på hastigheten och omfattningen av dienogests absorption.

Distribution

En relativt hög andel, 10 %, av cirkulerande dienogest återfinns i fri form, medan cirka 90 % binder ospecifikt till albumin. Dienogest binder inte till de specifika transportproteinerna SHBG och CBG. Distributionsvolymen i steady state ($V_{d,ss}$) för dienogest är 46 l efter intravenös administrering av 85 μ g 3 H-dienogest.

Metabolism

Dienogest metaboliseras nästan fullständigt via de kända vägarna för steroidmetabolism (hydroxylering, konjugering), huvudsakligen via CYP3A4. De farmakologiskt inaktiva metaboliterna utsöndras snabbt vilket resulterar i att dienogest är den största fraktionen i plasma

och står för ungefär 50 % av cirkulerande komponenter härstammande från dienogest. Total clearance efter intravenös administrering av ^3H -dienogest beräknades till 5,1 l/h.

Elimination

Halveringstiden i plasma för dienogest är cirka 11 timmar. Dienogest metaboliseras i en omfattande grad och endast 1 % av läkemedlet utsöndras oförändrat. Utsöndring i urin och feces sker i ett förhållande på cirka 3:1 efter oral administrering av 0,1 mg/kg. Efter oral administrering elimineras 42 % av dosen under de första 24 timmarna och 63 % inom 6 dagar genom renal utsöndring. Sammantaget utsöndras 86 % av dosen i urin och feces inom 6 dagar.

Steady state

Dienogests farmakokinetik påverkas inte av SHBG-nivåerna. Steady state uppnås efter 3 dagar med samma dosering av 3 mg dienogest i kombination med 2 mg estradiolvalerat. De lägsta, maximala och genomsnittliga serumkoncentrationerna av dienogest i steady state är 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml respektive 33,7 ng/ml. Det genomsnittliga ackumuleringsförhållandet för AUC (0-24 timmar) fastställdes till 1,24.

- **Estradiolvalerat**

Absorption

Efter oral administrering absorberas estradiolvalerat fullständigt. Klyvning till estradiol och valersyra sker under absorptionen i tarmens slemhinna eller under den första passagen genom levern. Detta ger upphov till estradiol och dess metaboliter estron och estriol. Maximala serumkoncentrationer av estradiol, 70,6 pg/ml, uppnås mellan 1,5 och 12 timmar efter intag av en enda tablett innehållande 3 mg estradiolvalerat dag 1.

Metabolism

Valersyra metaboliseras mycket snabbt. Efter oral administrering är cirka 3 % av dosen direkt biotillgänglig som estradiol. Estradiol genomgår en omfattande första passageeffekt och en avsevärd del av administrerad dos metaboliseras redan i den gastrointestinala mukosan. Tillsammans med den presystemiska metabolismen i levern metaboliseras cirka 95 % av den oralt administrerade dosen innan den kommer in i den systemiska cirkulationen. De huvudsakliga metaboliterna är estron, estronsulfat och estronlukuronid.

Distribution

I serum är 38 % av estradiol bundet till SHBG, 60 % till albumin och 2-3 % cirkulerar i fri form. Estradiol kan till en liten grad inducera serumkoncentrationerna av SHBG på ett dosberoende sätt. Dag 21 i behandlingscykeln var SHBG cirka 148 % av baslinjen. Det minskade till cirka 141 % av baslinjen till dag 28 (slutet på placebofasen). En skenbar distributionsvolym på cirka 1,2 l/kg fastställdes efter intravenös administrering.

Elimination

Halveringstiden i plasma för cirkulerande estradiol är cirka 90 min. Efter oral administrering ser situationen emellertid annorlunda ut. Till följd av den stora cirkulerande mängden av östrogen-sulfater och glukuronider samt det enterohepatiska kretsloppet, utgör den slutliga halveringstiden för estradiol efter oral administrering en sammansatt parameter, som är beroende av alla dessa processer, och ligger inom ett intervall på cirka 13-20 timmar.

Estradiol och dess metaboliter utsöndras i huvudsak i urinen, medan cirka 10 % utsöndras i avföringen.

Steady state

Estradiols farmakokinetik påverkas av SHBG-nivåer. Hos unga kvinnor är de uppmätta plasmanivåerna av estradiol en sammansättning av endogent estradiol och det estradiol som genereras från Qlaira. Under behandlingsfasen med 2 mg estradiolvalerat + 3 mg dienogest är de maximala och genomsnittliga serumkoncentrationerna av estradiol 66,0 pg/ml respektive 51,6 pg/ml vid steady state. Under hela 28-dagarscykeln upprätthölls stabila lägsta koncentrationer av estradiol på mellan 28,7 pg/ml och 64,7 pg/ml.

Specifika populationer

Qlairs farmakokinetik har inte undersökts hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på konventionella studier av upprepade dos toxicitet, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet. En karcinogenicitets-studie med dienogest på mus och en mer begränsad studie på råttor visade ingen ökning av tumörer, men det är emellertid väl känt att könshormoner kan främja tillväxt av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiva filmdragerade tabletter

Filmdragerade placebotabletter (inaktiva)

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Pregelatiniserad majsstärkelse
Povidon K25 (E1201)
Magnesiumstearat (E572)

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon K25 (E1201)
Magnesiumstearat (E572)

Tablettfilmdragering:

Hypromellos typ 2910 (E464)
Makrogol 6000
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Järnoxid, röd (E172)
och/eller
Järnoxid, gul (E172)

Hypromellos typ 2910 (E464)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC/aluminium blisterkarta i en fickförpackning av kartong.

Förpackningsstorlekar:

1 x 28 filmdragerade tabletter

3 x 28 filmdragerade tabletter

6 x 28 filmdragerade tabletter

Varje blister/fickförpackning (28 filmdragerade tabletter) innehåller i följande ordning: 2 mörkgula tabletter och 5 röda tabletter och 17 ljusgula tabletter och 2 mörkröda tabletter och 2 vita tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26328

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-03-06/2013-11-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-10