ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

# ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qlaira, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

# ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε συσκευασία (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) περιέχει, με την ακόλουθη σειρά:
2 δισκία σκούρου κίτρινου χρώματος, που το καθένα περιέχει 3 mg estradiol valerate
5 δισκία κόκκινου χρώματος, που το καθένα περιέχει 2 mg estradiol valerate και 2 mg dienogest
17 δισκία ανοικτού κίτρινου χρώματος, που το καθένα περιέχει 2 mg estradiol valerate και 3 mg dienogest
2 δισκία σκούρου κόκκινου χρώματος, που το καθένα περιέχει 1 mg estradiol valerate
2 λευκά δισκία τα οποία δεν περιέχουν δραστικές ουσίες.

Έκδοχο: λακτόζη (όχι περισσότερο από 50 mg ανά δισκίο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

# ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σκούρου κίτρινου χρώματος είναι στρογγυλά, με κυρτές επιφάνειες, με ανάγλυφη την ένδειξη “DD” μέσα σε κανονικό εξάγωνο στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία κόκκινου χρώματος είναι στρογγυλά, με κυρτές επιφάνειες, με ανάγλυφη την ένδειξη “DJ” μέσα σε κανονικό εξάγωνο στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανοικτού κίτρινου χρώματος είναι στρογγυλά, με κυρτές επιφάνειες, με ανάγλυφη την ένδειξη “DΗ” μέσα σε κανονικό εξάγωνο στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σκούρου κόκκινου χρώματος είναι στρογγυλά, με κυρτές επιφάνειες, με ανάγλυφη την ένδειξη “DN” μέσα σε κανονικό εξάγωνο στη μία πλευρά.

 Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λευκού χρώματος είναι στρογγυλά, με κυρτές επιφάνειες, με ανάγλυφη την ένδειξη “DΤ” μέσα σε κανονικό εξάγωνο στη μία πλευρά.

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## Θεραπευτικές ενδείξεις

Από του στόματος αντισύλληψη.

Θεραπεία της βαριάς εμμηνορρυσίας σε γυναίκες χωρίς οργανική παθολογία που επιθυμούν από του στόματος αντισύλληψη.

## Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

**Πώς να λαμβάνετε το Qlaira**

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τη σειρά που αναγράφεται στη συσκευασία, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, με λίγο υγρό εάν είναι απαραίτητο. Η λήψη των δισκίων είναι συνεχής. Πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο κάθε μέρα για 28 συνεχόμενες ημέρες. Κάθε επόμενη συσκευασία ξεκινά την ημέρα μετά το τελευταίο δισκίο της προηγούμενης συσκευασίας. Η αιμορραγία εκ διακοπής συνήθως ξεκινά κατά τη διάρκεια της λήψης των τελευταίων δισκίων μιας συσκευασίας και μπορεί να μην έχει σταματήσει πριν την έναρξη της επόμενης συσκευασίας. Σε ορισμένες γυναίκες, η αιμορραγία ξεκινά μετά τη λήψη των πρώτων δισκίων της νέας συσκευασίας.

**Πώς γίνεται η έναρξη λήψης του Qlaira**

Όταν δεν έχει προηγηθεί χρήση ορμονικής αντισύλληψης (κατά τον προηγούμενο μήνα)

Η λήψη των δισκίων πρέπει να αρχίσει την 1η ημέρα του φυσιολογικού κύκλου της γυναίκας (δηλ. την πρώτη ημέρα της έμμηνης ρύσης της).

Αλλάζοντας από άλλο συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό (συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό/COC), κολπικό δακτύλιο ή διαδερμικό έμπλαστρο

Η γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει το Qlaira την ημέρα μετά το τελευταίο δραστικό δισκίο (το τελευταίο δισκίο που περιέχει τις δραστικές ουσίες) του προηγούμενου συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικoύ. Στην περίπτωση που κολπικός δακτύλιος ή διαδερμικό έμπλαστρο έχει χρησιμοποιηθεί, η γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει να χρησιμοποιεί το Qlaira την ημέρα της αφαίρεσής τους.

Αλλάζοντας από μια μέθοδο που περιέχει μόνο προγεσταγόνο (δισκίο προγεσταγόνου, ενέσιμο, εμφύτευμα) ή από ένα ενδομήτριο εξάρτημα απελευθέρωσης προγεσταγόνου (IUS)

Η γυναίκα μπορεί να αλλάξει οποιαδήποτε ημέρα από το δισκίο που περιέχει μόνο προγεσταγόνο, (από ένα εμφύτευμα ή το ενδομήτριο εξάρτημα την ημέρα της αφαίρεσής του, από ένα ενέσιμο όταν έχει προγραμματιστεί η επόμενη ένεση), αλλά σε όλες αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να της δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιεί επιπλέον μέθοδο φραγμού κατά τις πρώτες **9 ημέρες** λήψης των δισκίων.

Μετά από έκτρωση πρώτου τριμήνου

Η γυναίκα μπορεί να ξεκινήσει αμέσως. Στην περίπτωση αυτή, δεν χρειάζεται να λάβει επιπλέον αντισυλληπτικά μέτρα.

Μετά από τοκετό ή έκτρωση δευτέρου τριμήνου

Για τις γαλουχούσες γυναίκες, βλ. παράγραφο .

Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλεύονται να αρχίζουν την 21η έως 28η ημέρα μετά τον τοκετό ή την έκτρωση δευτέρου τριμήνου. Εάν ξεκινήσει αργότερα, πρέπει να της δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιεί επιπλέον μία μέθοδο φραγμού κατά τις πρώτες **9 ημέρες**λήψης των δισκίων. Ωστόσο, σε περίπτωση που έχει προηγηθεί σεξουαλική επαφή, θα πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν την έναρξη χρήσης συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού ή η γυναίκα θα πρέπει να περιμένει την πρώτη της εμμηνορρυσία.

**Αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων**

Τα αδρανή (λευκά) δισκία που παραλείφθηκαν μπορούν να αγνοηθούν. Ωστόσο, αυτά θα πρέπει να απορριφθούν ώστε να αποφευχθεί η ακούσια παράταση του διαστήματος μεταξύ της λήψης δραστικών δισκίων.

Οι ακόλουθες συμβουλές αναφέρονται μόνο στην παράλειψη δραστικών δισκίων:

Εάν η γυναίκα καθυστερήσει **λιγότερο από 12 ώρες** να πάρει κάποιο δισκίο, η αντισυλληπτική προστασία δεν μειώνεται. Η γυναίκα θα πρέπει να πάρει το δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί και θα πρέπει να πάρει τα επόμενα δισκία τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν καθυστερήσει **περισσότερο από 12 ώρες** να πάρει κάποιο δισκίο, η αντισυλληπτική προστασία μπορεί να μειωθεί. Η γυναίκα θα πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε αμέσως μόλις το θυμηθεί, **ακόμα και αν αυτό σημαίνει την ταυτόχρονη λήψη δύο δισκίων**. Μετά συνεχίζει να λαμβάνει τα δισκία τη συνηθισμένη ώρα.

Ανάλογα με την ημέρα του κύκλου κατά την οποία παραλείφθηκε το δισκίο (βλ. παρακάτω διάγραμμα για λεπτομέρειες), **επιπλέον αντισυλληπτικά μέτρα** (π.χ. μια μέθοδος φραγμού, όπως προφυλακτικό) πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ΗΜΕΡΑ** | **Χρώμα** Περιεχόμενο estradiol valerate (EV)/dienogest (DNG) | **Οδηγίες που πρέπει να ακολουθήσετε εάν παραλείψατε *ένα* δισκίο για περισσότερες από 12 ώρες:** |
| 1 – 2 | **Δισκία σκούρου κίτρινου χρώματος** (3,0 mg EV) | * Πάρτε το δισκίο που παραλείψατε αμέσως και το επόμενο δισκίο τη συνηθισμένη ώρα (ακόμα και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρετε δύο δισκία την ίδια ημέρα)
* Συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία με τον κανονικό τρόπο
* Χρησιμοποιήστε επιπλέον αντισύλληψη **για τις επόμενες 9 ημέρες**
 |
| 3 - 7 | **Δισκία κόκκινου χρώματος** (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG) |
| 8 – 17 | **Δισκία ανοικτού κίτρινου χρώματος** (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG) |
| 18 – 24 | **Δισκία ανοικτού κίτρινου χρώματος** (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG) | * Πετάξτε την τρέχουσα συσκευασία και ξεκινήστε αμέσως με το πρώτο χάπι μιας νέας συσκευασίας
* Συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία με τον κανονικό τρόπο
* Χρησιμοποιήστε επιπλέον αντισύλληψη **για τις επόμενες 9 ημέρες**
 |
| 25 – 26 | **Δισκία σκούρου κόκκινου χρώματος** (1,0 mg EV) | * Πάρτε το δισκίο που παραλείψατε αμέσως και το επόμενο δισκίο τη συνηθισμένη ώρα (ακόμα και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρετε δύο δισκία την ίδια ημέρα)
* Δεν απαιτείται επιπλέον αντισύλληψη
 |
| 27-28 | **Λευκά δισκία** (εικονικό φάρμακο) | * Πετάξτε το δισκίο που παραλείψατε και συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία με τον κανονικό τρόπο
* Δεν απαιτείται επιπλέον αντισύλληψη
 |

Δεν πρέπει να λαμβάνονται περισσότερα από δύο δισκία σε μία ημέρα.

Εάν η γυναίκα παραλείψει να ξεκινήσει μια νέα συσκευασία ή εάν παρέλειψε να πάρει ένα ή περισσότερα δισκία κατά τις ημέρες 3 -9 της συσκευασίας, μπορεί να είναι ήδη έγκυος (εφόσον είχε σεξουαλική επαφή κατά τις 7 ημέρες πριν από την παράλειψη). Όσο περισσότερα δισκία (από εκείνα με τα δύο συνδυασμένα δραστικά συστατικά κατά τις ημέρες 3 – 24) παραλειφθούν και όσο πιο κοντά συμβεί αυτό στη φάση αδρανών δισκίων, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εγκυμοσύνης.

Εάν η γυναίκα παρέλειψε δισκία και στη συνέχεια δεν εμφανίσει αιμορραγία εκ διακοπής στο τέλος της συσκευασίας /στην έναρξη της νέας συσκευασίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα εγκυμοσύνης.

**Παιδιατρικοί πληθυσμοί**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση σε εφήβους κάτω των 18 ετών.

**Συμβουλή σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών**

Σε περίπτωση σοβαρών γαστρεντερικών διαταραχών (π.χ. έμετος ή διάρροια), η απορρόφηση μπορεί να μην έχει ολοκληρωθεί και πρέπει να ληφθούν επιπλέον αντισυλληπτικά μέτρα.

Εάν παρουσιαστεί έμετος εντός 3-4 ωρών μετά τη λήψη δραστικού δισκίου, το επόμενο δισκίο θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό. Εφόσον είναι δυνατόν, το δισκίο θα πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών από την συνήθη ώρα λήψης. Αν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες, ισχύουν οι οδηγίες που αφορούν την παράλειψη δισκίων, όπως αναφέρονται στην παράγραφο 4.2 «Αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων». Εάν η γυναίκα δεν επιθυμεί να αλλάξει το κανονικό πρόγραμμα λήψης των δισκίων, πρέπει να πάρει το(α) αντίστοιχο(α) δισκίο(α) από μία άλλη συσκευασία.

## Αντενδείξεις

Τα συνδυασμένα από το στόματος αντισυλληπτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περίπτωση παρουσίας οποιασδήποτε από τις καταστάσεις που περιγράφονται παρακάτω. Εάν οποιαδήποτε από τις καταστάσεις εμφανιστεί για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της χρήσης συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού, η λήψη του προϊόντος πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

1. Παρουσία ή ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
2. Παρουσία ή ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή πρόδρομες καταστάσεις (π.χ. στηθάγχη και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο).
3. Παρουσία ή ιστορικό αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου
4. Παρουσία σοβαρού(ών) ή πολλαπλού(ών) παράγοντα(ων) κινδύνου για φλεβική (βλ. παράγραφο 4.4) ή αρτηριακή θρόμβωση όπως:
5. Σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακά συμπτώματα
6. Σοβαρή υπέρταση
7. Σοβαρή δυσλιποπρωτεϊναιμία
8. Κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση όπως αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), έλλειψη αντιθρομβίνης-ΙΙΙ, έλλειψη πρωτεΐνης C, έλλειψη πρωτεΐνης S, υπερομοκυστεϊναιμία και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα(αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης, αντιπηκτικό λύκου).
9. Παγκρεατίτιδα ή ιστορικό αυτής, εφόσον σχετίζεται με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία.
10. Παρουσία ή ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου, εφόσον οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό.
11. Παρουσία ή ιστορικό ηπατικών όγκων (καλοηθών ή κακοηθών).
12. Γνωστές ή υποψία κακοηθών καταστάσεων (π.χ. των γεννητικών οργάνων ή των μαστών) που επηρεάζονται από στεροειδή του φύλου.
13. Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία.
14. Ιστορικό ημικρανίας με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα.
15. Υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

## Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

**Προειδοποιήσεις**

Σε περίπτωση παρουσίας οποιασδήποτε κατάστασης / παράγοντα κινδύνου που αναφέρεται παρακάτω, τα οφέλη από τη χρήση ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων για κάθε γυναίκα χωριστά και να συζητούνται μαζί της πριν αποφασίσει να ξεκινήσει τη χρήση του. Σε περίπτωση έξαρσης, επιδείνωσης ή πρώτης εμφάνισης οποιασδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ή οποιουδήποτε από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, η γυναίκα θα πρέπει να επικοινωνήσει με το γιατρό της. Ο γιατρός θα πρέπει τότε να αποφασίσει εάν θα πρέπει να διακοπεί η χρήση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστραδιόλη/estradiol valerate. Όλες οι ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις προέρχονται από κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν *αιθινυλοιστραδιόλη*. Το εάν αυτές οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν για το Qlaira δεν είναι γνωστό.

Κυκλοφορικές διαταραχές

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών οιστρογόνου χαμηλής δόσης (<50μg αιθινυλοιστραδιόλης) είναι μεταξύ 20 και 40 περιπτώσεων ανά 100.000 γυναίκες-χρόνια, αλλά αυτή η εκτίμηση κινδύνου ποικίλλει ανάλογα με το προγεσταγόνο. Αυτό συγκρίνεται με 5 έως 10 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες-χρόνια για τις μη χρήστριες.

Η χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού (COC, συμπεριλαμβανομένου του Qlaira) παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε σχέση με τη μη χρήση. Ο επιπλέον κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου που μία γυναίκα ξεκινά για πρώτη φορά τη χρήση ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού ή όταν ξεκινά εκ νέου τη χρήση ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού μετά από ένα διάστημα χωρίς δισκία τουλάχιστον ενός μήνα.

Η συχνότητα φλεβικής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με την κύηση εκτιμάται σε 60 περιπτώσεις ανά 100.000 κυήσεις. Η φλεβική θρομβοεμβολή έχει μοιραία έκβαση στο 1-2 % των περιπτώσεων.

Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής κατά τη χρήση με Qlaira είναι επί του παρόντος άγνωστος.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης συσχετίσει τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής (έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο).

Εξαιρετικά σπάνια, σε χρήστριες από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών έχει αναφερθεί ανάπτυξη θρόμβωσης σε άλλα αγγεία, π.χ. ηπατικές, μεσεντέριες, νεφρικές, εγκεφαλικές ή αμφιβληστροειδικές φλέβες και αρτηρίες. Δεν υπάρχει ομοφωνία εάν η εμφάνιση αυτών των περιστατικών σχετίζεται με τη χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.

Τα συμπτώματα φλεβικών ή αρτηριακών θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν:

* Μονόπλευρο άλγος στα κάτω άκρα και/ή οίδημα
* Αιφνίδιο έντονο άλγος στο στήθος, το οποίο μπορεί να επεκτείνεται ή όχι στον αριστερό βραχίονα
* Αιφνίδια δύσπνοια
* Αιφνίδια έναρξη βήχα
* Οποιαδήποτε ασυνήθιστη, έντονη, παρατεταμένη κεφαλαλγία
* Αιφνίδια μερική ή ολική απώλεια όρασης
* Διπλωπία
* Ακατάστατος λόγος ή αφασία
* Ίλιγγο
* Κατέρρειψη με ή χωρίς εστιακή επιληπτική κρίση
* Αδυναμία ή πολύ έντονη αιμωδία που προσβάλλει ξαφνικά μια πλευρά ή ένα μέρος του σώματος, κινητικές διαταραχές
* «Οξεία» κοιλία

Ο κίνδυνος για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια σε χρήστριες συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικών αυξάνεται με:

* Την αύξηση της ηλικίας
* Θετικό οικογενειακό ιστορικό (φλεβική θρομβοεμβολή σε κάποιον αδελφό ή γονέα σε σχετικά νεαρή ηλικία). Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης η γυναίκα θα πρέπει να ζητήσει τη συμβουλή ενός ειδικού πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.
* Παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα ή σοβαρό τραύμα. Σε αυτές τις καταστάσεις συνιστάται η διακοπή του από του στόματος αντισυλληπτικού (στην περίπτωση προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν) και η επαναχορήγησή του τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την πλήρη επανακινητοποίηση. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής, εάν η χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων δεν έχει σταματήσει εκ των προτέρων.
* Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30kg/m2

Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των φλεβικών κιρσών και της επιπολής θρομβοφλεβίτιδας κατά την έναρξη ή πρόοδο της φλεβικής θρόμβωσης.

Ο κίνδυνος για αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια ή για αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο αυξάνεται με:

1. την αύξηση της ηλικίας,
2. το κάπνισμα (γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών θα πρέπει να συμβουλεύονται έντονα να μην καπνίζουν εφόσον επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό),
3. θετικό οικογενειακό ιστορικό (αρτηριακή θρομβοεμβολή σε κάποιον αδελφό ή γονέα σε σχετικά νεαρή ηλικία). Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα θα πρέπει να ζητήσει τη συμβουλή ενός ειδικού πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού,
4. παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 kg/m2),
5. δυσλιποπρωτεϊναιμία,
6. υπέρταση,
7. ημικρανία,
8. βαλβιδοπάθεια,
9. κολπική μαρμαρυγή

Η παρουσία ενός σοβαρού παράγοντα ή πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για φλεβική ή αρτηριακή νόσο, αντίστοιχα, μπορεί επίσης να συνιστά αντένδειξη. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αντιπηκτικής αγωγής. Θα πρέπει να τονίζεται ιδιαιτέρως στις χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών να έρχονται σε επικοινωνία με τον γιατρό τους σε περιπτώσεις εμφάνισης πιθανών συμπτωμάτων θρόμβωσης. Σε περίπτωση υποψίας ή επιβεβαιωμένης θρόμβωσης, η χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να γίνεται έναρξη επαρκούς εναλλακτικής αντισύλληψης εξαιτίας της τερατογένεσης που προκαλείται από την αντιπηκτική αγωγή (κουμαρινικά)

Πρέπει να ληφθεί υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής στη λοχεία (για πληροφορίες σχετικά με την “Κύηση και γαλουχία” βλ. παράγραφο ).

Άλλες ιατρικές καταστάσεις, οι οποίες σχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες στο αγγειακό σύστημα, περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και τις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) και δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Η αύξηση στη συχνότητα ή στην ένταση της ημικρανίας κατά τη διάρκεια της χρήσης του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού (η οποία μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα ενός αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου) μπορεί να αποτελέσει αιτία άμεσης διακοπής του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.

Όγκοι

Έχει αναφερθεί σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου σε μακροχρόνιες χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών (>5 χρόνια), αλλά συνεχίζει να υπάρχει ασυμφωνία σχετικά με το κατά πόσο αυτό το εύρημα μπορεί να αποδοθεί σε συνυπάρχουσες επιδράσεις σεξουαλικής συμπεριφοράς και σε άλλους παράγοντες όπως ο ανθρώπινος ιός θηλωμάτων (HPV).

Μια μετα-ανάλυση από 54 επιδημιολογικές μελέτες ανέφερε ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR = 1,24) διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες οι οποίες επί του παρόντος χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά. Ο αυξημένος κίνδυνος εξαλείφεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 ετών μετά τη διακοπή της χρήσης των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός διαγνώσεων καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ή χρησιμοποιούσαν πρόσφατα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι μικρός σε σχέση με το γενικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αυτές οι μελέτες δεν παρέχουν στοιχεία αιτιολογικής σχέσης. Η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου μπορεί να οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, στις βιολογικές επιδράσεις των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών ή σε συνδυασμό και των δύο. Ο καρκίνος του μαστού που διαγνώστηκε σε γυναίκες που έκαναν σε κάποια φάση χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών τείνει να είναι κλινικά λιγότερο προχωρημένος από τον καρκίνο που διαγνώστηκε σε γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί καλοήθεις όγκοι του ήπατος και, ακόμα σπανιότερα, κακοήθεις όγκοι του ήπατος σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αυτοί οι όγκοι οδήγησαν σε απειλητικές για τη ζωή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες. Ο ηπατικός όγκος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε περιπτώσεις έντονου πόνου στην άνω κοιλία, διόγκωσης του ήπατος ή σημείων ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Άλλες καταστάσεις

Γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαιμία ή με σχετικό οικογενειακό ιστορικό μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας, όταν χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Παρόλο που έχουν αναφερθεί μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε πολλές γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, οι κλινικά σχετικές αυξήσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, εάν εκδηλωθεί επίμονη κλινικά σημαντική υπέρταση κατά τη διάρκεια της χρήσης ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού, είναι συνετό από πλευράς του γιατρού να διακόψει τη χορήγηση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού και να χορηγήσει αντιϋπερτασική θεραπεία. Όπου κρίνεται κατάλληλο, η χρήση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού μπορεί να ξαναρχίσει, εάν μπορούν να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης με τη βοήθεια αντιϋπερτασικής αγωγής.

Αναφέρεται ότι οι ακόλουθες καταστάσεις παρουσιάζονται ή επιδεινώνονται και με την εγκυμοσύνη και με τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, αλλά δεν υπάρχει επαρκής απόδειξη συσχετισμού με τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά: ίκτερος και/ή κνησμός σχετιζόμενος με χολόσταση, χολολιθίαση, πορφυρία, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χορεία του Sydenham, έρπης κυήσεως, απώλεια ακοής σχετιζόμενη με ωτοσκλήρυνση.

Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοοίδημα, τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος.

Οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να απαιτήσουν τη διακοπή της χρήσης των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών έως ότου οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Υποτροπή χολοστατικού ικτέρου που εκδηλώθηκε για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή προηγούμενης χρήσης στεροειδών του φύλου απαιτεί τη διακοπή των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.

Παρόλο που τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να έχουν επίδραση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανοχή της γλυκόζης, δεν υπάρχουν στοιχεία που να καθιστούν απαραίτητη την τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής σε διαβητικούς που χρησιμοποιούν χαμηλής δόσης συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (που περιέχουν <0,05 mg αιθινυλοιστραδιόλης). Ωστόσο, οι διαβητικές γυναίκες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, για όσο χρονικό διάστημα χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, ιδιαίτερα κατά την έναρξη χρήσης συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κατά τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών έχει αναφερθεί επιδείνωση της ενδογενούς κατάθλιψης, της επιληψίας, της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας.

Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί χλόασμα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιστορικό χλοάσματος κύησης. Γυναίκες με προδιάθεση για χλόασμα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο ή σε υπεριώδη ακτινοβολία ενώ λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και επομένως ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, αφού το επίπεδο κυκλοφορίας των οιστρογόνων μπορεί να αυξηθεί μετά τη χορήγηση του Qlaira.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει όχι περισσότερο από 50 mg λακτόζης ανά δισκίο. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης κατά Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης που ακολουθούν δίαιτα χωρίς λακτόζη θα πρέπει να λάβουν σοβαρά υπόψη την παραπάνω δοσολογία.

**Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση**

Πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη της χρήσης των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού) και να διενεργείται κλινική εξέταση, καθώς επίσης και να αποκλείεται το ενδεχόμενο κύησης. Θα πρέπει να μετράται η αρτηριακή πίεση και να διενεργείται κλινική εξέταση με γνώμονα τις αντενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3) και τις προειδοποιήσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Η γυναίκα θα πρέπει επίσης να συμβουλεύεται να διαβάσει με προσοχή το φύλλο οδηγιών χρήσης και να ακολουθεί πιστά τις παρεχόμενες συμβουλές. Η συχνότητα και η φύση αυτών των εξετάσεων πρέπει να βασίζεται σε καθιερωμένες κλινικές πρακτικές και να προσαρμόζεται σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά.

Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλεύονται ότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν προστατεύουν από τις λοιμώξεις που οφείλονται στον ιό HIV (AIDS) και από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες.

**Μειωμένη αποτελεσματικότητα**

Η αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί, για παράδειγμα, στις ακόλουθες περιπτώσεις: παράλειψη δραστικών δισκίων (παράγραφος 4.2), γαστρεντερικές διαταραχές (παράγραφος 4.2) κατά τη διάρκεια λήψης δραστικών δισκίων ή ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής (παράγραφος ).

**Έλεγχος του κύκλου**

Με όλα τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, μπορεί να εμφανιστεί ακανόνιστη αιμορραγία (σταγονοειδής ή ενδιάμεση αιμορραγία), ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της χρήσης. Επομένως, η αξιολόγηση οποιασδήποτε ακανόνιστης αιμορραγίας έχει σημασία μόνο μετά από ένα διάστημα προσαρμογής περίπου 3 κύκλων.

Με βάση τα ημερολόγια ασθενών από μία συγκριτική κλινική μελέτη, το ποσοστό των γυναικών ανά κύκλο που παρουσίασαν αιμορραγία κατά τη διάρκεια του κύκλου ήταν 10 – 18% για γυναίκες που χρησιμοποιούσαν Qlaira.

Οι χρήστριες του Qlaira ενδέχεται να παρουσιάσουν αμηνόρροια παρόλο που μπορεί να μην είναι έγκυες. Με βάση τα ημερολόγια ασθενών, ενδέχεται να παρουσιαστεί αμηνόρροια σε περίπου 15% των κύκλων.

Εάν το Qlaira έχει ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο , είναι απίθανο η γυναίκα να είναι έγκυος. Eάν το Qlaira δεν έχει ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές πριν από την πρώτη απουσία αιμορραγίας εκ διακοπής ή εάν δεν εμφανιστεί σε δύο συνεχόμενους κύκλους αιμορραγία εκ διακοπής, πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν συνεχιστεί η χρήση του Qlaira.

Εάν οι ανωμαλίες του κύκλου παραμένουν ή εμφανίζονται ενώ έχουν προηγηθεί κανονικοί κύκλοι, τότε πρέπει να εξετάζονται μη ορμονικές αιτίες και να λαμβάνονται επαρκή διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθειας ή εγκυμοσύνης. Τα μέτρα αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν απόξεση.

## Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σημείωση: Οι πληροφορίες συνταγογράφησης των συγχορηγούμενων φαρμάκων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να προσδιοριστούν ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

**Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με το Qlaira**

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των από του στόματος αντισυλληπτικών και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να οδηγήσουν σε ενδιάμεση αιμορραγία και/ή σε αποτυχία της αντισύλληψης. Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία για τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά γενικά ή μελετήθηκαν σε κλινικές μελέτες με το Qlaira.

Το dienogest είναι ένα υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4.

Είναι δυνατόν να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις με φαινυτοΐνη, βαρβιτουρικά, πριμιδόνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη και, πιθανώς, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, φελβαμάτη, φάρμακα για τον ιό HIV (π.χ. ριτοναβίρη και/ή νεβιραπίνη), γκριζεοφουλβίνη και το φυτικής προέλευσης φάρμακο St. John’s wort (hypericum perforatum). Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης φαίνεται να βασίζεται στις ιδιότητες αυτών των δραστικών ουσιών για επαγωγή των ηπατικών ενζύμων (π.χ. ένζυμα CYP 3A4), προκαλώντας αυξημένη κάθαρση των ορμονών του φύλου.

Η μέγιστη επαγωγή των ενζύμων γενικά δεν εμφανίζεται για 2-3 εβδομάδες, αλλά ενδέχεται μετά να διατηρηθεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.

 Σε μια κλινική μελέτη, ο ισχυρός επαγωγέας του CYP 3A4, ριφαμπικίνη, προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης και στις συστηματικές εκθέσεις του dienogest και της οιστραδιόλης. Η τιμή της AUC (0-24 ώρες) του dienogest και της οιστραδιόλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση μειώθηκε κατά 83% και 44%, αντίστοιχα.

Γυναίκες που βρίσκονται σε βραχυχρόνια θεραπεία (έως μία εβδομάδα) με οποιοδήποτε από τις παραπάνω αναφερόμενες κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων ή μεμονωμένων δραστικών ουσιών, εξαιρουμένης της ριφαμπικίνης, θα πρέπει προσωρινά να κάνουν χρήση μίας μεθόδου φραγμού πέραν του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού, δηλαδή κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και για 14 ημέρες μετά τη διακοπή του.

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με ριφαμπικίνη, μία μέθοδος φραγμού πέραν του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής με ριφαμπικίνη και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της.

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε χρόνια θεραπεία με δραστικές ουσίες που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα, θα πρέπει να συνιστάται μία άλλη αξιόπιστη, μη ορμονική αντισυλληπτική μέθοδος.

Γνωστοί αναστολείς του ενζύμου CYP3A4, όπως οι αντιμυκητιασικές αζόλες, η σιμετιδίνη, η βεραπαμίλη, τα μακρολίδια, η διλτιαζέμη, τα αντικαταθλιπτικά και ο χυμός γκρέιπ-φρουτ μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα πλάσματος του dienogest.

Σε μια κλινική μελέτη που ερευνούσε την επίδραση των αναστολέων του CYP3A4 (κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη), τα επίπεδα στο πλάσμα του dienogest και της οιστραδιόλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν. Συγχορήγηση με τον ισχυρό αναστολέα του ενζύμου CYΡ 3A4, κετοκοναζόλη, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση 186% και 57% της τιμής AUC (0-24 ώρες) σε σταθεροποιημένη κατάσταση για το dienogest και για την οιστραδιόλη, αντίστοιχα. Συγχορήγηση με τον μέτριο αναστολέα ερυθρομυκίνη, αύξησε την τιμή της AUC (0-24 ώρες) του dienogest και της οιστραδιόλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά 62% και 33%, αντίστοιχα*.* Η κλινική συσχέτιση αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη.

Αποτυχίες αντισυλληπτικών έχουν επίσης αναφερθεί με αντιβιοτικά, όπως πενικιλλίνες και τετρακυκλίνες. Ο μηχανισμός αυτού του αποτελέσματος δεν έχει διασαφηνιστεί.

**Αλληλεπιδράσεις του Qlaira σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό ορισμένων άλλων δραστικών ουσιών. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και στους ιστούς μπορεί είτε να αυξηθούν (π.χ. κυκλοσπορίνη) είτε να μειωθούν (π.χ. λαμοτριγίνη).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νιφεδιπίνης δεν επηρεάστηκαν από τη συχγορήγηση 2 mg dienogest + 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης και επομένως επιβεβαιώνονται τα αποτελέσματα μελετών *in vitro* που έδειξαν ότι η αναστολή των ενζύμων CYP από το Qlaira είναι απίθανη στη θεραπευτική δόση.

**Εργαστηριακές εξετάσεις**

Η χρήση των στεροειδών αντισυλληπτικών μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών παραμέτρων της λειτουργίας του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και των νεφρών, των επιπέδων στο πλάσμα των (φορέων) πρωτεϊνών, π.χ. της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοστεροειδή και των κλασμάτων λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών, των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των παράμετρων της πήξης και της ινωδόλυσης. Οι μεταβολές γενικά παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά εργαστηριακά όρια.

## Κύηση και γαλουχία

Το Qlaira δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν η γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της λήψης του Qlaira, τότε απαιτείται άμεση διακοπή της χρήσης του σκευάσματος. Ωστόσο, εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη δεν έχουν αναδείξει αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών σε παιδιά γυναικών που έκαναν χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών πριν την κύηση, αλλά ούτε και τερατογεννητική δράση από την ακούσια λήψη συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει κάποιον κίνδυνο αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

Η γαλουχία μπορεί να επηρεαστεί από τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, καθώς μπορεί να μειώσουν την ποσότητα και να μεταβάλουν τη σύνθεση του μητρικού γάλακτος. Επομένως, η χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών γενικά δεν θα πρέπει να συνιστάται μέχρι η γαλουχούσα μητέρα να απογαλακτίσει πλήρως το παιδί της. Μικρές ποσότητες των αντισυλληπτικών στεροειδών και/ή των μεταβολιτών τους μπορεί να απεκκρίνονται με το γάλα κατά τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Οι ποσότητες αυτές μπορεί να επηρεάσουν το παιδί.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Qlaira δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

 **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ο παρακάτω πίνακας αναφέρει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις σύμφωνα με το οργανικό σύστημα κατά MedDRA (MedDRA SOCs). Χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA (έκδοση 12.0) για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας. Συνώνυμα ή σχετιζόμενες καταστάσεις δεν παρατίθενται, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη. Οι συχνότητες βασίζονται στα δεδομένα των κλινικών μελετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν σε 5 κλινικές μελέτες φάσης III (N=2.266 γυναίκες με κίνδυνο εγκυμοσύνης, N=264 γυναίκες με δυσλειτουργική αιμορραγία μήτρας χωρίς οργανική παθολογία που επιθυμούν από του στόματος αντισύλληψη) και θεωρήθηκαν ως τουλάχιστον εν δυνάμει σχετιζόμενες με τη χρήση του Qlaira. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην κατηγορία “σπάνιες” εμφανίστηκαν σε 1 έως 2 εθελόντριες, το οποίο αντιστοιχεί σε < 0,1%.

N= 2.530 γυναίκες (100,0%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργάνου συστήματος** | **Συχνές** **(≥ 1/100 έως 1/10)** | **Όχι συχνές** **(≥ 1/1.000 έως <1/100)** | **Σπάνιες****(≥ 1/10.000 έως <1/1.000)** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις  |   | Μυκητιασική λοίμωξη Αιδοιοκολπική μυκητίαση1Λοίμωξη του κόλπου  | ΚαντιντίασηΕπιχείλιος έρπηςΠυελική φλεγμονώδης νόσος Θεωρούμενο σύνδρομοοφθαλμικής ιστοπλάσμωσης Ποικιλόχρους πιτυρίασηΛοίμωξη ουροφόρων οδώνΒακτηριακή κολπίτιδα |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης  |  | Αυξημένη όρεξη | Κατακράτηση υγρώνΥπερτριγλυκεριδαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές  |  | Κατάθλιψη / Καταθλιπτική διάθεση Συναισθηματική διαταραχή 2ΑϋπνίαΜειωμένη γενετήσια ορμή3Πνευματική διαταραχήΜεταβολή στη διάθεση4 | Επιθετικότητα ΆγχοςΔυσφορία Αυξημένη γενετήσια ορμήΝευρικότηταΕφιάλτεςΑνησυχίαΔιαταραχή ύπνουΣτρες |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος  | Κεφαλαλγία 5 | ΖάληΗμικρανία6 | Διαταραχή στην προσοχήΠαραισθησίαΊλιγγος |
| Οφθαλμικές διαταραχές  |  |  | Μη ανεκτικότητα των φακών επαφής ΞηροφθαλμίαΟφθαλμικό οίδημα |
| Καρδιακές διαταραχές |  |  | Έμφραγμα του μυοκαρδίουΑίσθημα παλμών |
| Αγγειακές διαταραχές  |  | ΈξαψηΥπέρταση | Αιμορραγία κιρσοειδών φλεβώνΥπότασηΕπιπολής φλεβίτιδαΆλγος φλεβών  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Κοιλιακό άλγος 7Ναυτία | ΔιάρροιαΈμετος  | Δυσκοιλιότητα ΞηροστομίαΔυσπεψίαΓαστροοισοφαγική παλινδρόμηση  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων  |  | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα 8 | Εστιακή οζώδης υπερπλασία ήπατος Χρόνια χολοκυστίτιδα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Ακμή9 | ΑλωπεκίαΥπερίδρωση Κνησμός 10Εξάνθημα 11 | Αλλεργική αντίδραση δέρματος 12ΧλόασμαΔερματίτιδαΔασυτρίχισμος ΥπερτρίχωσηΝευροδερματίτιδαΔιαταραχή μελάγχρωσης ΣμηγματόρροιαΔιαταραχή δέρματος 13  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  | Μυϊκοί σπασμοί | ΟσφυαλγίαΠόνος στις γνάθουςΑίσθημα βάρους  |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  |  | Άλγος ουροφόρων οδών |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Αμηνόρροια Δυσφορία στους μαστούς 14ΔυσμηνόρροιαΑιμορραγία κατά τη διάρκεια του κύκλου(Μητρορραγία) 15  | Διόγκωση των μαστών16Μάζα στο μαστόΔυσπλασία τραχήλουΔυσλειτουργική αιμορραγία μήτραςΔυσπαρεύνιαΙνοκυστική νόσος μαστούΜηνορραγίαΔιαταραχή εμμηνορρυσίαςΚύστη ωοθηκών Άλγος πυέλουΠροεμμηνορρυσιακό σύνδρομοΛειομύωμα μήτρας Σπασμός μήτραςΜητρική/κολπική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένων των κηλιδώσεων 17 Κολπική έκκρισηΑιδοιοκολπική ξηρότητα | Ακανόνιστη αιμορραγία εκ διακοπήςΚαλοήθης νεοπλασία μαστούΚαρκίνος μαστού in situΚύστη μαστούΈκκριση μαστούΤραχηλικός πολύποδαςΕρύθημα τραχήλουΑιμορραγία κατά την συνουσίαΓαλακτόρροιαΈκκριση γεννητικών οργάνωνΥπομηνόρροιαΚαθυστέρηση εμμηνορρυσίαςΡήξη ωοθηκικής κύστηςΚολπική οσμή Αιδοιοκολπικό αίσθημα καύσουΑιδοιοκολπική ενόχληση  |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος  |  |  | Λεμφαδενοπάθεια |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου |  |  | ΆσθμαΔύσπνοιαΕπίσταξη |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  |  | ΚόπωσηΕυερεθιστότηταΟίδημα18  | Θωρακικό άλγοςΑδιαθεσίαΠυρεξία |
| Παρακλινικές εξετάσεις  | Αύξηση βάρους  | Μείωση βάρους Μεταβολές στην αρτηριακή πίεση19 | Παθολογικό τραχηλικό επίχρισμα  |

1 Συμπεριλαμβανομένης αιδοιοκολπικής καντιντίασης και ταυτοποιημένου δείγματος μύκητα τραχήλου

2 Συμπεριλαμβανομένου κλάματος και συναισθηματικής αστάθειας

3 Συμπεριλαμβανομένης απώλειας της γενετήσιας ορμής

4 Συμπεριλαμβανομένης αλλαγής της διάθεσης και μεταβολών αυτής

5 Συμπεριλαμβανομένης κεφαλαλγίας τάσης και κεφαλαλγίας σπλαχνικού κρανίου

6 Συμπεριλαμβανομένης ημικρανίας με αύρα και ημικρανίας χωρίς αύρα

7 Συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής διάτασης, κοιλιακού άλγους άνω και κάτω κοιλίας

8 Συμπεριλαμβανομένης αύξησης της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και αύξηση της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης

9 Συμπεριλαμβανομένης φλυκταινώδους ακμής

10 Συμπεριλαμβανομένου γενικευμένου κνησμού και κνησμώδους εξανθήματος

11 Συμπεριλαμβανομένου κηλιδώδους εξανθήματος

12 Συμπεριλαμβανομένης αλλεργικής δερματίτιδας και κνίδωσης

13 Συμπεριλαμβανομένης τάσης δέρματος

14 Συμπεριλαμβανομένου άλγους μαστών, ευαισθησίας μαστών, διαταραχής θηλών και άλγους θηλών

15 Συμπεριλαμβανομένης ακανόνιστης εμμηνορρυσίας

16 Συμπεριλαμβανομένου οιδήματος μαστών

17 Συμπεριλαμβανομένης κολπικής αιμορραγίας, αιμορραγίας γεννητικών οργάνων και τραχηλικής αιμορραγίας

18 Συμπεριλαμβανομένου περιφερικού οιδήματος

19 Συμπεριλαμβανομένης αύξησης της αρτηριακής πίεσης και μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Εμφάνιση αμηνόρροιας και αιμορραγίας κατά τη διάρκεια του κύκλου με βάση τα ημερολόγια ασθενών συνοψίζεται στην παράγραφο 4.4 Έλεγχος του κύκλου.

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε γυναίκες χρήστριες των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, τα οποία αναφέρονται στην παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

* Φλεβικές θρομβοεμβολικές διαταραχές
* Αρτηριακές θρομβοεμβολικές διαταραχές
* Υπέρταση
* Όγκοι ήπατος
* Εκδήλωση ή υποτροπή καταστάσεων για τις οποίες η συσχέτιση τους με τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών δεν είναι τεκμηριωμένη: νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα, επιληψία, ημικρανία, ινομύωμα μήτρας, πορφυρία, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, έρπης κυήσεως, χορεία Sydenham, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χολοστατικός ίκτερος.
* Χλόασμα
* Οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορούν να καταστήσουν αναγκαία τη διακοπή της χρήσης των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών έως ότου οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας να επανέλθουν στο φυσιολογικό.
* Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοοίδημα, τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος.

Η συχνότητα διάγνωσης καρκίνου του μαστού είναι πολύ ελαφρώς αυξημένη στις χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός είναι μικρός σε σχέση με το γενικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Η αιτιολογική συσχέτιση με τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών παραμένει άγνωστη. Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παραγράφους 4.3, 4.4.

Εκτός από τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, εμφανίστηκαν οζώδες ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, έκκριση από τους μαστούς και υπερευαισθησία, κατά τη θεραπεία με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη. Παρόλο που αυτά τα συμπτώματα δεν αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών που διενεργήθηκαν με το Qlaira, η πιθανότητα να εμφανίζονται επίσης κατά τη θεραπεία δεν μπορεί να αποκλειστεί.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών τοξικών ενεργειών από υπερδοσολογία. Τα συμπτώματα που μπορεί ενδεχομένως να εμφανιστούν σε περίπτωση λήψης υπερβολικού αριθμού δραστικών δισκίων είναι: ναυτία, έμετος και, σε νεαρά κορίτσια, ελαφρά κολπική αιμορραγία. Δεν υπάρχουν αντίδοτα και η περαιτέρω θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: προγεσταγόνα και οιστρογόνα, συνδυασμοί διαδοχής

Κωδικός ATC: G03AΒ

Σε κλινικές μελέτες με το Qlaira που έλαβαν χώρα στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στις ΗΠΑ / στον Καναδά υπολογίστηκαν οι δείκτες Pearl ως ακολούθως:

Δείκτης Pearl: (18-50 ετών)

Αποτυχία μεθόδου: 0,42 (ανώτερο όριο 95% CI 0,77)

Αποτυχία χρήστριας + αποτυχία μεθόδου: 0,79 (ανώτερο όριο 95% CI 1,23)

Δείκτης Pearl: (18-35 ετών)

Αποτυχία μεθόδου: 0,51 (ανώτερο όριο 95% CI 0,97)

Αποτυχία χρήστριας + αποτυχία μεθόδου: 1,01 (ανώτερο όριο 95% CI 1,59)

Η αντισυλληπτική δράση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών βασίζεται στην αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων, οι πιο σημαντικοί από τους οποίους φαίνεται να είναι η αναστολή της ωορρηξίας, οι μεταβολές στην έκκριση του τραχήλου και οι μεταβολές στο ενδομήτριο.

Το Qlaira χορηγείται μέσω ενός σχήματος σταδιακής μείωσης του οιστρογόνου και σταδιακής αύξησης του προγεσταγόνου το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσει τη βαριά εμμηνορρυσία εν απουσία οργανικής παθολογίας, συμπτώματα που μερικές φορές αναφέρονται ως δυσλειτουργική αιμορραγία μήτρας (dysfunctional uterine bleeding, DUB).

Δύο πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες παρόμοιου σχεδιασμού πραγματοποιήθηκαν για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Qlaira σε γυναίκες με συμπτώματα DUB που επιθυμούν από του στόματος αντισύλληψη. Συνολικά, 269 γυναίκες επιλέχτηκαν τυχαία για το Qlaira και 152 για το εικονικό φάρμακο (placebo).

Μετά από 6 μήνες θεραπείας, η διάμεση τιμή της εμμηνορρυσιακής απώλειας αίματος (median menstrual blood loss, MBL) μειώθηκε κατά 88%, από 142 mL σε 17 mL, στην ομάδα του Qlaira σε σύγκριση με 24%, από 154 mL σε 117 mL, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (placebo).

Μετά από 6 μήνες θεραπείας, η αναλογία των γυναικών που θεραπεύτηκαν τελείως από οποιοδήποτε σύμπτωμα DUB ήταν 29% στην ομάδα του Qlaira σε σύγκριση με 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Το οιστρογόνο στο Qlaira είναι το estradiol valerate, ένας εστέρας της φυσικής ανθρώπινης 17ß-estradiol (1 mg estradiol valerate αντιστοιχεί σε 0,76 mg 17ß-estradiol). Αυτό το οιστρογόνο είναι διαφορετικό από τα οιστρογόνα αιθινυλοιστραδιόλη ή το προφάρμακό της μεστρανόλη που χρησιμοποιούνται σε άλλα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά εξαιτίας της έλλειψης μιας αιθινυλικής ομάδας στη θέση 17άλφα.

Το dienogest είναι ένα παράγωγο της νορτεστοστερόνης χωρίς ανδρογονική αλλά με αντι-ανδρογονική δραστικότητα ίση περίπου με το ένα τρίτο αυτής του cyproterone acetate. Το dienogest δεσμεύεται από υποδοχείς προγεστερόνης στην ανθρώπινη μήτρα με μόνο 10% της σχετικής χημικής συγγένειας της προγεστερόνης. Παρόλη τη χαμηλή χημική συγγένεια με τον υποδοχέα προγεστερόνης, το dienogest έχει ισχυρή προγεσταγονική επίδραση *in vivo*. Το dienogest δεν έχει σημαντική ανδρογονική, αλατοκορτικοειδική ή γλυκοκορτικοειδική δράση *in vivo*.

Η ενδομήτρια ιστολογία ερευνήθηκε σε μία υποομάδα γυναικών (n=218) σε μία κλινική μελέτη μετά από 20 κύκλους θεραπείας. Δεν υπήρχαν μη φυσιολογικά αποτελέσματα.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

**Dienogest**

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από το στόμα, το dienogest απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ορού, της τάξης 90,5 ng/ml, επιτυγχάνονται περίπου 1 ώρα μετά από τη χορήγηση από το στόμα του δισκίου Qlaira, το οποίο περιέχει 2 mg estradiol valerate + 3 mg dienogest. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 91 %.Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του dienogest είναι ανάλογες της δόσης, εντός του εύρους δοσολογίας 1 – 8 mg.

Ταυτόχρονη λήψη φαγητού δεν έχει κλινική επίδραση στο ρυθμό και στο βαθμό απορρόφησης του dienogest.

Κατανομή

Ένα σχετικά υψηλό κλάσμα 10% κυκλοφορούντος dienogest είναι παρόν στην ελεύθερη μορφή, ενώ περίπου 90% δεσμεύεται μη ειδικά στη λευκωματίνη. Το dienogest δεν δεσμεύεται στις ειδικές πρωτεΐνες μεταφοράς SHBG και CBG. Ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (Vd,ss) του dienogest είναι 46 l μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση 85 µg 3H-dienogest.

Μεταβολισμός

Το dienogest μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως μέσω των γνωστών οδών μεταβολισμού των στεροειδών (υδροξυλίωση, σύζευξη), κυρίως από το CYP 3A4. Οι φαρμακολογικά αδρανείς μεταβολίτες απεκκρίνονται ταχέως, με αποτέλεσμα το dienogest να αποτελεί το κύριο κλάσμα στο πλάσμα, αποτελώντας περίπου το 50% των κυκλοφορούντων παραγώγων ουσιών του dienogest. Η συνολική κάθαρση μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση του 3H-dienogest υπολογίστηκε ως 5,1 l/h.

Απέκκριση

Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα του dienogest είναι περίπου 11 ώρες. Το dienogest μεταβολίζεται εκτεταμένα και μόνο το 1% του φαρμάκου απεκκρίνεται αμετάβλητο. Η αναλογία της απέκκρισης από τα ούρα σε σύγκριση με την απέκκριση από τα κόπρανα είναι περίπου 3:1, μετά από χορήγηση από το στόμα 0,1 mg/kg. Μετά από τη χορήγηση από το στόμα, το 42% της δόσης απεκκρίνεται εντός των πρώτων 24 ωρών και το 63% εντός 6 ημερών μέσω νεφρικής απέκκρισης. Ένα συνδυασμένο 86% της δόσης απεκκρίνεται με τα ούρα και τα κόπρανα μετά από 6 ημέρες.

Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του dienogest δεν επηρεάζονται από τα επίπεδα της SHBG. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 3 ημέρες με την ίδια δοσολογία των 3 mg dienogest σε συνδυασμό με 2 mg estradiol valerate. Η κατώτατη, μέγιστη και μέση συγκέντρωση ορού του dienogest στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml και 33,7 ng/ml, αντίστοιχα. Η μέση αναλογία συσσώρευσης για την AUC (0-24 ώρες) καθορίστηκε ότι είναι 1,24.

**Estradiol valerate**

Απορρόφηση

Μετά από τη χορήγηση από το στόμα, η estradiol valerate απορροφάται πλήρως. Η διάσπαση σε οιστραδιόλη και βαλεριανικό οξύ, λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από τον εντερικό βλεννογόνο ή κατά τη διάρκεια της πρώτης διόδου από το ήπαρ. Από τη διεργασία παράγεται οιστραδιόλη και οι μεταβολίτες της, οιστρόνη και οιστριόλη. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ορού της οιστραδιόλης της τάξης του 70,6 pg/ml επιτυγχάνονται μεταξύ 1,5 και 12 ωρών μετά από εφάπαξ λήψη του δισκίου που περιέχει 3 mg estradiol valerate κατά την Ημέρα 1.

Μεταβολισμός

Το βαλεριανικό οξύ μεταβολίζεται ταχέως. Μετά από τη χορήγηση από το στόμα, περίπου το 3% της δόσης είναι άμεσα βιοδιαθέσιμο ως οιστραδιόλη. Η οιστραδιόλη υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου και ένα σημαντικό μέρος της χορηγηθείσας δόσης μεταβολίζεται ήδη στο γαστρεντερικό βλεννογόνο. Μαζί με τον προσυστηματικό μεταβολισμό στο ήπαρ, περίπου το 95 % της χορηγούμενης από το στόμα δόσης έχει μεταβολιστεί πριν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι οιστρόνη, θειική οιστρόνη και γλυκουρονίδιο οιστρόνης.

Κατανομή

Στον ορό, το 38% της οιστραδιόλης δεσμεύεται στο SHBG, 60% στη λευκωματίνη και 2-3% κυκλοφορεί σε ελεύθερη μορφή. Η οιστραδιόλη μπορεί να επάγει ελαφρώς τις συγκεντρώσεις ορού της SHBG με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Κατά την ημέρα 21 του κύκλου θεραπείας, η SHBG ήταν περίπου στο 148% των αρχικών τιμών, και μειώθηκε σε περίπου 141% των αρχικών τιμών κατά την ημέρα 28 (τέλος της φάσης αδρανών δισκίων).Ένας φαινομενικός όγκος κατανομής περίπου 1,2 l/kg καθορίστηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Απέκκριση

Η ημιζωή της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης στο πλάσμα είναι περίπου 90 λεπτά. Μετά από τη χορήγηση από το στόμα, ωστόσο, η κατάσταση διαφέρει. Λόγω της μεγάλης κυκλοφορούσας δεξαμενής θειικών οιστρογόνων και γλυκουρονιδίων, καθώς επίσης και λόγω της εντερο-ηπατικής επανακυκλοφορίας, η τελική ημιζωή της οιστραδιόλης μετά από τη χορήγηση από το στόμα αντιπροσωπεύει μια σύνθετη παράμετρο η οποία εξαρτάται από όλες αυτές τις διεργασίες και κυμαίνεται στο εύρος των 13-20 ωρών περίπου.

Η οιστραδιόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα, με περίπου το 10% να απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της οιστραδιόλης επηρεάζονται από τα επίπεδα της SHBG. Σε νεαρές γυναίκες, τα μετρούμενα επίπεδα πλάσματος της οιστραδιόλης είναι μια σύνθεση της ενδογενούς οιστραδιόλης και της οιστραδιόλης που παράγεται από το Qlaira. Κατά τη φάση θεραπείας των 2 mg estradiol valerate + 3 mg dienogest, η μέγιστη και η μέση συγκέντρωση της οιστραδιόλης στον ορό στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 66,0 pg/ml και 51,6 pg/ml, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του κύκλου των 28 ημερών, οι σταθεροποιημένες ελάχιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης διατηρήθηκαν και κυμάνθηκαν από 28,7 pg/ml έως 64,7 pg/ml.

**Ειδικοί Πληθυσμοί**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Qlaira δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Μία μελέτη καρκινογενετικότητας με dienogest σε ποντίκια και μία πιο περιορισμένη μελέτη σε αρουραίους δεν έδειξαν αύξηση σε όγκους, ωστόσο, είναι ευρέως γνωστό ότι λόγω της ορμονικής τους δράσης, τα στερεοειδή του φύλου μπορούν να προωθήσουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**6.1 Κατάλογος Εκδόχων**

|  |  |
| --- | --- |
| Δραστικά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Αδρανή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (placebo) |
| *Πυρήνας δισκίου*Λακτόζη μονοϋδρικήΆμυλο αραβοσίτουΆμυλο αραβοσίτου, προζελατινοποιημένοPovidone Κ25 (Ε1201)Μαγνήσιο στεατικό (Ε572)*Επικάλυψη δισκίου*Υπρομελλόζη Τύπου 2910 (Ε464)Μacrogol 6.000Τάλκης (Ε553β)Τιτανίου διοξείδιο (E171)Σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172)και/ή Σιδήρου οξείδιο κίτρινο(E172) | *Πυρήνας δισκίου*Λακτόζη μονοϋδρικήΆμυλο αραβοσίτουPovidone Κ25 (Ε1201)Mαγνήσιο στεατικό (Ε572)*Επικάλυψη δισκίου*Yπρομελλόζη τύπου 2910 (Ε464)Tάλκης (Ε553β)Tιτανίου διοξείδιο (Ε171) |

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

## 6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

##  6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάφανη κυψέλη PVC / Αλουμινίου σε συσκευασία από χαρτόνι

Συσκευασίες

Μεγέθη συσκευασίας:

1 x 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

3 x 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

6 x 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε συσκευασία (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) περιέχει την εξής σειρά: 2 δισκία σκούρου κίτρινου χρώματος και 5 δισκία κόκκινου χρώματος και 17 δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος και 2 δισκία σκούρου κόκκινου χρώματος και 2 δισκία λευκού χρώματος.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

##  6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το μη χρησιμοποιημένο προϊόν ή απορρίμματα αυτού πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

# ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

# Bayer Ελλάς ΑΒΕΕΣωρού 18-20151 25 Μαρούσι, Αθήνα, ΕλλάδαΤηλ. 0030 210 6187500

**Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:**

Novagem Ltd

Τηλ. 00357 22483858

# ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

**Ελλάδα:**

**Κύπρος:**

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

**Ελλάδα:**

**Κύπρος:**

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ