

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Qlaira

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý rozkladací obal (28 filmom obalených tabliet) obsahuje v nasledovnom poradí:
2 tmavožlté tablety, každá obsahuje 3 mg estradiol-valerátu
5 červenkastých tabliet, každá obsahuje 2 mg estradiol-valerátu a 2 mg dienogestu
17 svetložltých tabliet, každá obsahuje 2 mg estradiol-valerátu a 3 mg dienogestu
2 tmavočervené tablety, každá obsahuje 1 mg estradiol-valerátu
2 biele tablety neobsahujú liečivá

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza (nie viac ako 50 mg v tablete).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety (tableta).

Tmavožltá tableta je okrúhla, s vypuklými povrchmi, na jednej strane označená písmenami „DD“ v pravidelnom šesťuholníku.

Červenkastá tableta je okrúhla, s vypuklými povrchmi, na jednej strane označená písmenami „DJ“ v pravidelnom šesťuholníku.

Svetložltá tableta je okrúhla, s vypuklými povrchmi, na jednej strane označená písmenami „DH“ v pravidelnom šesťuholníku.

Tmavočervená tableta je okrúhla, s vypuklými povrchmi, na jednej strane označená písmenami „DN“ v pravidelnom šesťuholníku.

Biela tableta je okrúhla, s vypuklými povrchmi, na jednej strane označená písmenami „DT“ v pravidelnom šesťuholníku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Liečba silného menštruačného krvácania bez organickej patológie u žien, ktoré si želajú používať perorálnu antikoncepciu.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Qlaira sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Qlairy porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania: perorálne použitie

Dávkovanie

Ako užívať Qlairu

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnaký čas, v poradí vyznačenom na obale. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Tablety sa užívajú nepretržite. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho balenia začína nasledujúci deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho balenia. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne objaví počas užívania posledných tabliet z rozkladacieho obalu a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia. U niektorých žien sa krvácanie začne po užití prvých tabliet z nového balenia.

Ako začať s užívaním Qlairy

- Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužila (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

- Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia /COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast'

Používateľka má začať užívať Qlairu deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivo) jej predchádzajúceho COC. V prípade použitia vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Qlairu v deň ich odstránenia.

- Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta, obsahujúca len gestagén, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho gestagén (IUS)

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže používateľka prejsť na užívanie Qlairy kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcie v deň, kedy by sa mala aplikovať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov jej treba odporučiť počas prvých 9 dní užívania tabliet použiť navyše bariérovú metódu.

- Užívanie po potrate v prvom trimestri

Používateľka môže začať užívať liek okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Používateľke treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 9 dní použila navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania COC vylúčiť gravidita alebo používateľka musí vyčkať na prvé menštruačné krvácanie.

Postup pri vynechaní tabliet

Vynechané (biele) tablety s placebom sa nemusia brať do úvahy. Majú sa však odstrániť, aby sa zamedzilo neúmyselnému predlžovaniu fázy medzi užívaním aktívnych tabliet.

Nasledovné odporúčanie sa vzťahuje len na vynechanie aktívnych tabliet:

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana nie je narušená. Používateľka musí užiť tabletu hneď ako si spomenie a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana môže byť znížená. Používateľka musí užiť tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase.

V závislosti odo dňa cyklu, v ktorom bola vynechaná tableta (pozri podrobnosti v dole uvedenej tabuľke) sa musia použiť podporné antikoncepcné opatrenia (napr. bariérová metóda ako je prezervatív) podľa nasledovných zásad:

DEŇ	Farba Obsah estradiol- valerátu (EV) / dienogestu (DNG)	Zásady, podľa ktorých sa má postupovať, ak od <u>jednej</u> vynechanej tablety uplynulo viac ako 12 hodín:
1-2	Tmavožlté tablety (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - Okamžite užite vynechanú tabletu a nasledujúcu tabletu vo zvyčajnom čase (aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet v jeden deň) - Pokračujte v užívaní tabliet zvyčajným spôsobom - Ďalších 9 dní použite podporné antikoncepcné opatrenia
3-7	Červenkasté tablety (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8-17	Svetložlté tablety (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18-24	Svetložlté tablety (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> - Odstráňte súčasný rozkladací obal a okamžite začnite s prvou tabletou z nového rozkladacieho obalu - Pokračujte v užívaní tabliet zvyčajným spôsobom - Ďalších 9 dní použite podporné antikoncepcné opatrenia
25-26	Tmavočervené tablety (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - Okamžite užite vynechanú tabletu a nasledujúcu tabletu vo zvyčajnom čase (aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet v jeden deň) - Podporná antikoncepcia nie je potrebná
27-28	Biele tablety (Placebo)	<ul style="list-style-type: none"> - Odstráňte vynechanú tabletu a pokračujte v užívaní tabliet zvyčajným spôsobom - Podporná antikoncepcia nie je potrebná

V uvedený deň sa nesmú užiť viac ako dve tablety.

Ak používateľka zabudla začať nový rozkladací obal alebo ak vynechala jednu alebo viac tabliet počas 3.-9. dňa z rozkladacieho obalu, môže už byť tehotná (za predpokladu, že mala pohlavný styk v priebehu 7 dní pred vynechaním). Čím viac tabliet vynechá (s dvoma kombinovanými liečivami počas 3.-24. dňa) a čím bližšie je fáza tabliet s placebom, tým je vyššie riziko gravidity.

Ak používateľka vynechá tablety a následne nemá krvácanie z vysadenia na záver užívania tabliet z aktuálneho balenia/ na začiatku užívania tabliet z nového balenia, má sa zvážiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa použiť ďalšie antikoncepcné opatrenia.

Ak počas 3-4 hodín po užití aktívnej tablety dôjde k vracaniu, musí sa čo najskôr užiť ďalšia (náhradná) tableta. Ak je to možné, táto tableta sa musí užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania. V prípade, ak uplynulo viac ako 12 hodín, postupuje podľa pokynov, týkajúcich sa vynechaných tabliet, uvedených v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak používateľka nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť zodpovedajúcu potrebnú tabletu (tablety) z iného balenia.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa použitia u dospievajúcich, mladších ako 18 rokov.

Staršie ženy

Qlaira nie je indikovaná po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

U žien so závažným ochorením pečene je Qlaira kontraindikovaná. Pozri časť 4.3.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

Qlaira nebola skúmaná osobitne u pacientok s poruchou funkcie obličiek.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nesmie používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu používania CHC, používanie sa musí okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE).
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE).
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulantium).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia,

- Závažné ochorenie pečene v súčasnosti alebo v anamnéze až do návratu pečeňových funkcií na referenčné hodnoty.
- Existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka) alebo podozrenie na ne.
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Qlairy sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Qlairy.

V prípade výskytu VTE alebo ATE alebo podozrenia na ne sa musí CHC vysadiť. Ak sa začne s antikoagulačnou liečbou, musí sa z dôvodu jej teratogenity (deriváty kumarínu) použiť vhodná alternatívna antikoncepcia.

Nasledujúce upozornenia a opatrenia sú odvodené najmä z klinických a epidemiologických údajov o COC obsahujúcich etinylestradiol.

- Poruchy cirkulácie

Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Obmedzené údaje naznačujú, že Qlaira môže mať riziko vzniku VTE v tom istom rozmedzí. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek (ako napríklad Qlairu), ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní CHC, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízкодávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu) ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 v priebehu jedného roka.

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

¹ Stredný bod rozpätia 5-7 (prípádov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

Obmedzené epidemiologické dôkazy naznačujú, že riziko vzniku VTE pri užívaní Qlairy môže byť v rovnakom rozmedzí ako riziko s inými CHC vrátane CHC obsahujúcich levonorgestrel.

Počet výskytov VTE s nízkodávkovou CHC za rok nižší než počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečňových, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Qlaira je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz. <i>Poznámka:</i> dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Qlairy nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venóznej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kľúčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venóznej trombózy.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako bežnejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Qlaira je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zväžiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.

	To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

- **Nádory**

V niektorých epidemiologických štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC (>5 rokov), pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papilomavírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Keďže výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie maligne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

Hepatitída C

Počas klinických skúšaní s kombinovaným režimom proti vírusu hepatitídy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC, významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Okrem toho sa u pacientov liečených glekaprevirom/pibrentasvirom pozorovalo zvýšenie ALT aj u žien užívajúcich prípravky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC. Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatnosť. Pozri časť 4.5.

- Ostatné stavy

U žien s hypertriglyceridémiou alebo u žien, ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenali malé zvýšenia krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Ak sa však v priebehu užívania vyvinie pretrvávajúca klinicky významná hypertenzia, potom je vhodné, aby lekár vysadil pacientke COC a liečil hypertenziu. Ak sa uzná za vhodné, užívanie COC možno obnoviť po dosiahnutí normotenzných hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledovné stavy, ale potvrdenie súvislosti s COC nie je preukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečeneovej funkcie až do času, kým sa markery pečeneovej funkcie nevrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky, ktorá sa prvýkrát objavila v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžaduje prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz potreby meniť terapeutický režim u diabetičiek užívajúcich nízкодávkové COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Diabetičky užívajúce COC musia byť však starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa vyskytlo zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Niekedy sa môže objaviť chloazma najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Používateľky so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Estrogény môžu zapríčiniť zadržiavanie tekutín, preto musia byť pacienti so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou starostlivo sledovaní. Pacienti s terminálnou obličkovou insuficienciou sa musia prísne sledovať, pretože hladina cirkulujúcich estrogénov sa môže po podaní Qlairy zvýšiť.

Tento liek neobsahuje viac ako 50 mg laktózy v tablete. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózevej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek.

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Qlairy sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Qlairy v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC sa môže znížiť napríklad pri týchto udalostiach: ak sa vynechajú aktívne tablety (časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí počas užívania aktívnych tabliet (časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (časť 4.5).

Kontrola cyklu

Pri užívaní ktoréhokoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštručné krvácanie), predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne 3 cyklov.

Podľa záznamov pacientiek z porovnávacieho klinického skúšania sa na jeden cyklus u 10-18 % žien, užívajúcich Qlairu vyskytlo intracyklické krvácanie.

U užívateľiek Qlairy sa môže vyskytnúť amenorea, hoci nie sú gravidné. Podľa záznamov pacientiek sa amenorea vyskytla približne v 15 % cyklov.

Ak sa Qlaira užívala podľa pokynov popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však Qlaira pred prvým chýbajúcim krvácaním z vysadenia neužívala podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia v dvoch po sebe nasledujúcich cykloch, musí sa pred ďalším užívaním Qlairy vylúčiť gravidita.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Nasledovné interakcie pre COC vo všeobecnosti boli popísané v literatúre alebo sa sledovali v klinických skúšaníach s Qlairou.

- Účinky ďalších liekov na užívanie Qlairy

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití aktívnych tabliet z blistra/rozkladacieho obalu COC, neaktívne placebo tablety sa musia odstrániť a musí sa začať užívanie aktívnych tabliet z ďalšieho balenia COC.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečeňové enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:

Barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Silný induktor cytochrómu P450 (CYP) 3A4 rifampicín viedol v klinickej štúdií k významnému poklesu rovnovážnych koncentrácií a systémových expozícií dienogestu a estradiolu. AUC (0-24 hod) dienogestu a estradiolu v rovnovážnom stave sa znížili u dienogestu o 83 % a u estradiolu o 44 %.

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa so súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace

odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

Látky ktoré znižujú klirens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (inhibítory enzýmov)

Dienogest je substrát CYP3A4.

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov pretrváva neznámy.

Silné inhibítory CYP3A4 môžu v prípade súbežného podávania zvyšovať plazmatickú koncentráciu estrogénu alebo progestínu alebo oboch.

Súbežné podávanie so silným CYP3A4 inhibítorom ketokonazolom spôsobilo zvýšenie hodnôt AUC (0-24h) dienogestu v rovnovážnom stave 2,9-násobne resp. estradiolu 1,6-násobne. Súbežné podanie stredne silného inhibítora erytromycínu zvýšilo AUC (0 - 24 h) dienogestu v rovnovážnom stave 1,6- a estradiolu 1,3-násobne.

- Účinok Qlairy na užívanie iných liekov

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môžu ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Farmakokinetika nifedipínu súbežným podaním 2 mg dienogestu + 0,03 mg etinylestradiolu nebola ovplyvnená, a tým sa potvrdili výsledky *in vitro* štúdií, ktoré ukázali, že pri terapeutickej dávke je inhibícia CYP enzýmov Qlairou nepravdepodobná.

- Iné interakcie

Počas klinických skúšaní s kombinovaným liečebným režimom proti HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC, významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich tieto iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečeneových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Qlaira sa počas gravidity nesmie použiť.

Ak v priebehu užívania Qlairy dôjde ku gravidite, ďalšie užívanie lieku sa musí ukončiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie s COC obsahujúcimi etinylestradiol však neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC

nedopatrením užívaných počas gravidity. Štúdie na zvieratách nenaznačujú riziko reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Pri opätovnom začatí užívania Qlairy treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2 a 4.4)

Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, pretože môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC spravidla neodporúča, pokiaľ matka dieťa úplne neodstaví. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

Fertilita

Qlaira je indikovaná na prevenciu gravidity. Informácie o návrate plodnosti, pozri časť 5.1.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u žien užívajúcich Qlairu ako perorálnu antikoncepciu, alebo na liečbu silného menštruačného krvácania bez organickej patológie u žien, ktoré si želajú užívať perorálnu antikoncepciu, sú akné, nepríjemné pocity v prsníku, bolesť hlavy, intracyklické krvácanie, nauzea a zvýšená telesná hmotnosť.

Závažné nežiaduce reakcie sú arteriálna a venózna tromboembólia a sú popísané v časti 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce reakcie (ARs) zoradené podľa MedDRA triedy orgánových systémov (MedDRA SOCs). Na popis určitej nežiaducej reakcie je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA (verzia 12.0). Synonymá a súvisiace stavy nie sú uvedené, ale majú sa taktiež vziať do úvahy. Frekvencie výskytu vychádzajú z údajov z klinických skúšaní. Nežiaduce reakcie sa zaznamenali v piatich klinických štúdiách vo fáze III klinického skúšania (N=2266 žien s rizikom gravidity, N=264 žien trpiacich dysfunkčným krvácaním z maternice bez organickej patológie, ktoré si želajú užívať perorálnu antikoncepciu) a sú považované za prinajmenšom príčinné súvisiace s používaním Olairy. Všetky nežiaduce reakcie uvedené v kategórii „zriedkavé“ sa pozorovali u jednej až dvoch dobrovoľníčok, s výsledkom <0,1 %.

N=2530 žien (100,0%)

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Infekcie a nákazy		Hubová infekcia Vulvovaginálna mykotická infekcia ¹ Vaginálna infekcia	Kandidóza Orálny herpes Zápalové ochorenie panvy Predpokladaný syndróm okulárnej histoplazmózy Tinea versicolor Infekcia močových ciest Bakteriálna vaginitída
Poruchy krvi a lymfatického systému			Lymfadenopatia
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	Zadržovanie tekutín Hypertriglyceridémia
Psychické poruchy		Depresia/depresívna nálada Emočné poruchy ² Insomnia Znížené libido ³ Mentálne poruchy Zmeny nálady ⁴	Agresivita Úzkosť Rozladenosť Zvýšené libido Nervozita Nočná mora Nepokoj Poruchy spánku Stres
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy ⁵	Závrat Migréna ⁶	Poruchy pozornosti Parestézia Vertigo
Poruchy oka			Neznášanlivosť kontaktných šošoviek Suchosť oka Opuch oka
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Infarkt myokardu Palpitácie
Poruchy ciev		Návaly horúčavy Hypertenzia	Krvácanie kŕčových žíl Venózna tromboembólia (VTE) Arteriálna tromboembólia (ATE) Hypotenzia Povrchový zápal žíl Bolesť žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma Dyspnoe Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha ⁷ Nauzea	Hnačka Vracanie	Zápcha Sucho v ústach Dyspepsia Gastroezofageálny reflux
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov ⁸	Fokálna nodulárna hyperplázia pečene Chronická cholecystitída

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné ⁹	Alopécia Hyperhidróza Svrbenie ¹⁰ Vyrážka ¹¹	Alergická reakcia kože ¹² Chloazma Dermatitída Hirzutizmus Hypertrichóza Neurodermatitída Poruchy pigmentácie Seborea Porucha kože ¹³
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové spazmy	Bolesť chrbta Svalové kŕče Pocit ťažoby
Poruchy obličiek a močových ciest			Bolesť močových ciest
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea Neprijemné pocity v prsníku ¹⁴ Dysmenorea Intracyklické krvácanie (Metrorágia) ¹⁵	Zväčšenie prsníka ¹⁶ Nádory prsníka Cervikálna dysplázia Dysfunkčné krvácanie z maternice Dyspareunia Fibrocystové ochorenie prsníka Menorágia Poruchy menštruácie Ovariálne cysty Panvová bolesť Predmenštruačný syndróm Maternicové leiomyómy Spazmy maternice Maternicové/vaginálne krvácanie vrátane špinenia ¹⁷ Vaginálny výtok Suchosť vo vulvovaginálnej oblasti	Abnormálne krvácanie z vynechania Benígna neoplazma prsníka Karcinóm prsníka <i>in situ</i> Cysta v prsníku Výtok z prsníka Cervikálny polyp Sčervenanie krčka maternice Krvácanie pri súloží Galaktorea Výtok z genitálií Hypomenorea Oneskorenie menštruácie Ruptúra ovariálnej cysty Zápach z pošvy Pocit pálenia vo vulvovaginálnej oblasti Vulvovaginálne ťažkosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Podráždenosť Edém ¹⁸	Bolesť na hrudníku Nevôľnosť Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená telesná hmotnosť	Znížená telesná hmotnosť Zmeny krvného tlaku ¹⁹	Abnormálny nález v stere z krčka maternice

¹ vrátane vulvovaginálnej kandidózy a zistená prítomnosť húb v stere z krčka maternice² vrátane plačlivosti a spôsobenia lability³ vrátane straty libida⁴ vrátane zmien nálady a rozladenosti⁵ vrátane tenznej bolesti hlavy a bolesti hlavy spojenej s bolesťou dutín⁶ vrátane migrény s aurou a migrény bez aury⁷ vrátane distenzie brucha, bolesti v nadbruší a podbruší⁸ vrátane zvýšenia hodnôt alanínaminotransferázy, aspartát-aminotransferázy a gama-glutamyl transferázy⁹ vrátane pustulózneho akné¹⁰ vrátane generalizovaného pruritu a svrbivej vyrážky¹¹ vrátane makulárnej vyrážky

¹² vrátane alergickej dermatitídy a žihľavky

¹³ vrátane napnutia kože

¹⁴ vrátane bolesti v prsníku, zvýšenej citlivosti prsníka, poruchy bradavky a bolesti bradavky

¹⁵ vrátane nepravidelnej menštruácie

¹⁶ vrátane opuchu prsníka

¹⁷ vrátane vaginálneho krvácania, krvácania z rodidiel, maternicového krvácania

¹⁸ vrátane periférneho edému

¹⁹ vrátane zvýšenia a zníženia krvného tlaku

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Výskyt amenorey a intracyklického krvácania na základe denníkov pacientok je zhrnutý v časti „4.4 Kontrola cyklu“.

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti „4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“:

Nádory

- u užívateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšenie počtu prípadov je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malé. Kauzalita s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.
- nádory pečene;

Iné stavy

- *erythema nodosum*, *erythema multiforme*
- výtok z prsníka,
- hypertenzia,
- výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, migréna, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka;
- u žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia na referenčné hodnoty,
- chloazma,
- precitlivenosť (vrátane príznakov ako vyrážka, urtikária).

Interakcie

Interakcie COC s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne hlásenia o závažných škodlivých účinkoch z predávkovania. Príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť v prípade predávkovania aktívnymi tabletami sú: nauzea, vracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá
ATC kód: G03AB08

V klinických skúšaníach vykonaných s Qlairou v Európskej únii a v USA a Kanade sa vypočítali nasledovné hodnoty Perlovho indexu:

Pearlov index (vek 18-50 rokov)

Zlyhania metódy: 0,42 (95% horný obojstranný interval spoľahlivosti 0,77)

Zlyhanie pacientky + metódy: 0,79 (95% horný obojstranný interval spoľahlivosti 1,23)

Pearlov index (vek 18-35 rokov)

Zlyhania metódy: 0,51 (95% horný obojstranný interval spoľahlivosti 0,97)

Zlyhanie pacientky + metódy: 1,01 (95% horný obojstranný interval spoľahlivosti 1,59)

Antikoncepčný účinok COC je založený na spolupôsobení rôznych faktorov, z ktorých najdôležitejšie sú inhibícia ovulácie, zmeny v cervikálnej sekrécii a zmeny endometria.

Pri štúdiách inhibície ovulácie v 3 cykloch s Qlairou dochádzalo u väčšiny žien k potlačeniu vývoja folikulov. V cykle po ukončení liečby sa činnosť vaječníkov vrátila na úroveň pred liečbou.

Qlaira sa dávkuje prostredníctvom estrogén – znižujúceho a gestagén – zvyšujúceho režimu, ktorý sa môže použiť na liečbu silného menštruačného krvácania bez prítomnosti organickej patológie, symptómov, ktoré sa niekedy označujú ako dysfunkčné uterinné krvácanie (DUB).

Dve multicentrické, dvojito zaslepené randomizované štúdie s podobným dizajnom sa vykonali za účelom zhodnotenia účinnosti a bezpečnosti Qlairy u žien so symptómami DUB, ktoré si želali perorálnu antikoncepciu. Celkovo bolo 269 žien randomizovaných do skupiny užívajúcej Qlairu a 152 do skupiny užívajúcej placebo.

Po 6 mesiacoch liečby sa v skupine užívajúcej Qlairu medián menštruačnej straty krvi (MBL) znížil o 88 % zo 142 ml na 17 ml. V skupine užívajúcej placebo sa medián menštruačnej straty krvi (MBL) znížil o 24 % zo 154 ml na 117 ml.

Po 6 mesiacoch liečby bol podiel žien v skupine užívajúcej Qlairu, ktoré sa úplne vyliečili z akéhokoľvek symptómu DUB, 29 % v porovnaní s 2 % žien v skupine užívajúcej placebo.

Estrogén v Qlaire je estradiol-valerát, ester prirodzeného ľudského 17β-estradiolu (1 mg estradiol-valerátu zodpovedá 0,76 mg 17β-estradiolu). Tento estrogén sa líši od estrogénu estradiolu alebo jeho prekurzora mestranolu používaných v iných COC chýbajúcou etinylovou skupinou v polohe 17alfa.

Dienogest je derivát nortestosterónu. Nemá androgénnu, ale skôr antiandrogénnu aktivitu približne tretiny aktivity cyproterón-acetátu. Dienogest sa viaže na progesterónový receptor v ľudskej maternici s iba 10 % afinitou v porovnaní s afinitou progesterónu. Napriek svojej nízkej afinite k progesterónovému receptoru má dienogest silný gestagénový účinok *in vivo*.

Histológia endometria sa posudzovala v podskupine žien (n=218) v jednej klinickej štúdií po 20 cykloch liečby. Nezistili sa abnormálne výsledky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

• Dienogest

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dienogest absorbuje rýchlo a takmer úplne. Maximálne koncentrácie v sére 90,5 ng/ml sa dosiahnu asi za 1 hodinu po perorálnom podaní tabliet Qlairy, ktoré obsahujú 2 mg estradiol-valerátu + 3 mg dienogestu. Biologická dostupnosť je asi 91 %. Farmakokinetika dienogestu je úmerná dávke v rozsahu dávok 1-8 mg.

Súbežný príjem potravy nemá klinicky relevantný vplyv na rýchlosť a rozsah absorpcie.

Distribúcia

V neviazanej forme je prítomná relatívne vysoká frakcia 10% cirkulujúceho dienogestu, asi 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Dienogest sa neviaže na špecifické transportné proteíny SHBG (globulín viažuci pohlavné hormóny) ani na CBG (globulín viažuci kortikoidy). Distribučný objem ($V_{d,ss}$) dienogestu v rovnovážnom stave je 46 l po intravenóznom podaní 85 μ g 3 H-dienogestu.

Biotransformácia

Dienogest sa takmer úplne metabolizuje známymi cestami metabolizmu steroidov (hydroxylácia, konjugácia), najmä prostredníctvom CYP3A4. Farmakologicky neaktívne metabolity sa rýchlo vylučujú, čím sa dienogest stáva hlavnou frakciou plazmy, zodpovednou za asi 50 % cirkulujúcich zlúčenín, odvodených od dienogestu. Celkový klírens po intravenóznom podaní 3 H-dienogestu je asi 5,1 l/h.

Eliminácia

Plazmatický polčas dienogestu je asi 11 hodín. Dienogest sa rozsiahle vylučuje a iba 1 % liečiva sa vylúči nezmenené. Pomer vylučovania močom a stolicou po perorálnom podaní 0,1 mg/kg je asi 3:1. Po perorálnom podaní sa renálnou cestou vylúči 42 % dávky v priebehu prvých 24 hodín a 63 % do 6 dní. Po 6 dňoch sa celkovo vylúči močom a stolicou 86 % dávky.

Rovnovážny stav

Hladiny SHBG farmakokinetiku dienogestu neovplyvňujú. Rovnovážny stav sa dosiahne po 3 dňoch rovnakého dávkovania 3 mg dienogestu v kombinácii s 2 mg estradiol-valerátu. Minimálne, maximálne a priemerné koncentrácie dienogestu v sére v rovnovážnom stave sú 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml a 33,7 ng/ml. Priemerný pomer kumulácie AUC (0-24 hod.) sa stanovil na 1,24.

• Estradiol-valerát

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa estradiol-valerát úplne vstrebáva. Štiepenie na estradiol a kyselinu valérovú nastáva počas absorpcie sliznicou čreva alebo pri prvom prechode pečeňou. Tým sa zvyšuje hladina estradiolu a jeho metabolitov estrónu a estriolu. Na prvý deň sa po jednorazovom požití tablety obsahujúcej 3 mg estradiol-valerátu dosiahnu maximálne sérové koncentrácie 70,6 pg/ml po 1,5 až 12 hodinách.

Biotransformácia

Kyselina valérová sa veľmi rýchlo metabolizuje. Po perorálnom podaní sú približne 3 % dávky priamo biologicky dostupné ako estradiol. Estradiol vo veľkej miere podlieha pôsobeniu prvého prechodu pečeňou a značná časť podanej dávky sa metabolizuje už v sliznici tráviaceho traktu. Spolu s presystémovým metabolizmom v pečeni sa asi 95 % perorálne podanej dávky metabolizuje pred vstupom do systémovej cirkulácie. Hlavné metabolity sú estrón, estrónsulfát a glukuronid estrónu.

Distribúcia

V sére sa 38 % estradiolu viaže na SHBG, 60 % na albumín a 2-3 % cirkuluje vo neviazanej forme. Estradiol môže mierne indukovať koncentrácie SHBG v sére spôsobom závislým od dávky. Na 21. deň liečebného cyklu bol SHBG približne 148 % východiskovej hodnoty a poklesol na približne 141 % východiskovej hodnoty na 28. deň (koniec fázy s placebom). Po i.v. podaní sa stanovil zdanlivý distribučný objem približne 1,2 l/kg.

Eliminácia

Plazmatický polčas cirkulujúceho estradiolu je okolo 90 minút. Po perorálnom podaní sa však situácia líši. Z dôvodu vysokej hladiny estrogén sulfátov a glukuronidov v cirkulácii, ako aj enterohepatálnej recirkulácie, predstavoval terminálny polčas estradiolu po perorálnom podaní kombinovaný parameter, ktorý závisí od všetkých týchto procesov a je v rozmedzí asi 13-20 hodín.

Estradiol a jeho metabolity sú vylučované najmä močom, asi 10 % sa vylúči stolicou.

Rovnovážny stav

Farmakokinetika estradiolu je ovplyvnená hladinami SHBG. Namerané hladiny estradiolu v plazme u mladých žien sú kombináciou endogénneho estradiolu a estradiolu pochádzajúceho z Qlairy. Počas liečebnej fázy s 2 mg estradiol-valerátu + 3 mg dienogestu boli maximálne a priemerné koncentrácie estradiolu v sére v rovnovážnom stave 66,0 pg/ml a 51,6 pg/ml. Počas 28-dňového cyklu sa udržiavali stabilné minimálne koncentrácie estradiolu s rozsahom od 28,7 pg/ml do 64,7 pg/ml.

Osobitné populácie

Farmakokinetika Qlairy sa neskúmala u pacientok s porušenou funkciou obličiek alebo pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity dienogestu na myšiach a v obmedzenej miere na potkanoch nepreukázali nárast v počte nádorov. Je však všeobecne známe, že pohlavné steroidy môžu vzhľadom na svoje hormonálne pôsobenie podporovať rast určitých tkanív a nádorov závislých od hormónov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Aktívne filmom obalené tablety

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydrolyzát kukuričného škrobu

Filmom obalené tablety s placebom (neaktívne)

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
povidón K 25 (E1201)

povidón K 25 (E1201)
stearát horečnatý(E572)

stearát horečnatý(E572)

Obal tablety:

hypromelóza typ 2910 (E464)
makrogol 6000
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
a/alebo
žltý oxid železitý (E172)

hypromelóza typ 2910 (E464)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný blister PVC/hliník v kartónovom rozkladacom obale (wallet).

- Forma balenia

Veľkosti balenia

1 x 28 filmom obalených tabliet
3 x 28 filmom obalených tabliet
6 x 28 filmom obalených tabliet

Každý rozkladací obal (wallet) s 28 filmom obalenými tabletami obsahuje v nasledovnom poradí:
2 tmavožlté tablety, 5 červenkastých tabliet, 17 svetložltých tabliet, 2 tmavočervené tablety a 2 biele tablety.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bayer, spol. s r.o.
Karadžičova 2
811 09 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 17/0590/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. septembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022