

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qlaira kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia seuraavassa järjestyksessä:

2 tummankeltaista tablettia, jotka sisältävät 3 mg estradiolivaleraattia

5 keskipunaista tablettia, jotka sisältävät 2 mg estradiolivaleraattia ja 2 mg dienogestia

17 vaaleankeltaista tablettia, jotka sisältävät 2 mg estradiolivaleraattia ja 3 mg dienogestia

2 tummanpunaista tablettia, jotka sisältävät 1 mg estradiolivaleraattia

2 valkoista tablettia, jotka eivät sisällä vaikuttavia lääkaineita

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosi (yksi tabletti sisältää korkeintaan 50 mg laktoosia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tummankeltainen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DD" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Keskipunainen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DJ" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Vaaleankeltainen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DH" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Tummanpunaisten kalvopäällysteisten tablettien on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DN" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Valkoinen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DT" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Runsaiden kuukautisten hoitoon naisille, joilla ei ole elimellistä sairautta ja jotka haluavat käyttää ehkäisytabletteja.

Qlaira-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Qlaira-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta.

Annostus

Miten Qlaira-tabletteja otetaan

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan ilman taukoja yksi päivässä 28 perättäisen päivän ajan. Uusi pakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä kun edellisen pakkauksen viimeinen tabletti on otettu. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti pakkauksen viimeisten tablettien ottamisen aikana eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan läpipainopakkauksen aloittamista. Joillakin naisilla tyhjennysvuoto alkaa vasta seuraavan pakkauksen ensimmäisten tablettien oton jälkeen.

Miten Qlaira-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

- Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti), ehkäisyrenkaasta tai ehkäisyalaastarista

Qlaira-tablettien käyttö aloitetaan aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä. Ehkäisyrenkaan tai ehkäisyalaastarin käytön jälkeen Qlaira-tabletteja voidaan alkaa käyttää niiden poistopäivänä.

- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, progestiini-injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Qlaira-tabletteja koska tahansa (implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa lisäehkäisyä tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä joltain estemenetelmää **yhdeksän** ensimmäisen **tablettipäivän** ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö suositellaan aloitettavaksi 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, **yhdeksän** ensimmäisen **tablettipäivän** aikana tulee käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Tablettien unohtaminen

Unohtuneet (valkoiset) lumetabletit voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jotta vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottoväli ei pitkity tarpeettomasti.

Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohdettuja vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja:

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Viimeinen unohdettu tabletti otetaan heti muistettaessa, **vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa**. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan.

Mahdollisen lisäehkäisymenetelmän käytön tarve (esim. kondomin kaltainen estemenetelmä) riippuu siitä, missä vaiheessa kuukautiskiertoa tabletti on unohdettu ottaa. Katso lisätietoja lisäehkäisyn käytöstä seuraavasta taulukosta:

PÄIVÄ	Väri Estradiolivaleraatin (EV)/dienogestin (DNG) määrä	Noudatettavat ohjeet, jos yhden tabletin unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia :
1–2	Tummankeltaiset tabletit (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> Unohtunut tabletti otetaan välittömästi ja seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan (vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samana päivänä). Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäehkäisyä käytetään seuraavan yhdeksän päivän ajan.
3–7	Keskipunaiset tabletit (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8–17	Vaaleankeltaiset tabletit (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18–24	Vaaleankeltaiset tabletit (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> Käytössä olevasta läpipainopakkauksesta ei oteta enää tabletteja, vaan seuraavan pakkauksen ensimmäinen tabletti otetaan välittömästi. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäehkäisyä käytetään seuraavan yhdeksän päivän ajan.
25–26	Tummanpunaiset tabletit (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> Unohtunut tabletti otetaan välittömästi ja seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan (vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa). Lisäehkäisy ei ole tarpeen.
27–28	Valkoiset tabletit (lumetabletit)	<ul style="list-style-type: none"> Unohtunut tabletti hävitetään ja seuraavien tablettien ottamista jatketaan normaaliin tapaan. Lisäehkäisy ei ole tarpeen.

Päivässä tulee ottaa enintään kaksi tablettia.

Jos uuden läpipainopakkauksen aloittaminen on unohtunut tai yhden tai useamman tabletin ottaminen unohdetaan pakkauksen päivinä 3–9, raskauden mahdollisuus on olemassa (edellyttäen, että nainen on ollut yhdynnässä unohtamista edeltävien seitsemän päivän aikana). Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi kahta eri vaikuttavaa ainetta sisältävä tabletti on unohtunut (päivinä 3–24) ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa unohtuneet tabletit ovat.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule pakkauksen lopussa / uuden pakkauksen alussa, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Ruoansulatuskanavan vakavien häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä, ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamisesta, tulee uusi, korvaava tabletti ottaa niin pian kuin mahdollista. Jos mahdollista, tulee uusi tabletti ottaa 12 tunnin sisällä siitä, kun nainen normaalisti ottaa tabletin. Jos aikaa uuden tabletin ottamiseen on kulunut yli 1 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2. "Tablettien unohtaminen". Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottoaikatauluaan, hänen on otettava vastaava tabletti (tabletit) toisesta pakkauksesta.

Lisätieto erityis potilasryhmille

Lapset ja nuoret

Käytöstä alle 18-vuotiaille nuorille ei ole tietoa.

Iäkkäät potilaat

Qlaira ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuosien jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Qlaira on vasta-aiheinen naisille, joilla on vaikea maksasairaus. Ks. myös kohta 4.3.

Munuaisten vajaatoiminta

Qlaira-valmisteen käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityisesti tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)

- aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
- tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
- anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemiamia.
- vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- sukuhormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Qlaira-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Qlaira-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää ko. hoidon aikana.

Seuraavat varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet on pääosin johdettu *etinyyliestradiolia* sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja koskevista kliinisistä ja epidemiologisista tiedoista.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Rajallinen tieto viittaa siihen, että Qlaira-valmisteeseen voi liittyä vastaavan tason VTE:n riski.**

Päätöksen käyttää muuta valmistetta (esim. Qlaira) kuin VTE-riskiltään pienintä valmistetta saa tehdä vasta sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Pieniannoksisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (< 50 mikrog etinyyliestradiolia) käyttäville naisille tehdyissä epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että noin 6–12 naiselle 10 000:sta kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta noin kuudelle¹ naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

Rajallinen epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että Qlaira-valmisteen käyttöön liittyvä VTE:n riski voi olla samalla tasolla muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa, mukaan lukien levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet.

Pieniannoksisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytettäessä VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa naisilla raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoiden ja valtimoiden trombooseja on raportoitu esiintyneen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä erittäin harvoin.

Laskimotromboem bolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboem bolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

¹ Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

Qlaira-valmiste on vasta-aiheinen naiselle, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitrombootista hoitoa on harkittava, ellei Qlaira-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboembooliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Raskaus ja imetys").

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoemboolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöritys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboemolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemoliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboemolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Qlaira-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemoliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisy menetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häiritsevät tapahtumat liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on kohdunkaulasyövän riskin raportoitu kasvaneen yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaiskäytön (> 5 vuotta) yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten seksuaalikäyttäytyminen ja muut tekijät (esim. ihmisen papilloomavirus, HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Muut tilat

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai joiden suvussa sitä esiintyy, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, niiden käyttö on lopetettava ja hypertensiota hoidettava. Tablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toiminta-arvot ovat normalisoituneet.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana ja etenkin ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen on raportoitu pahentuneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultravioletisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kerääntymistä elimistöön, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriöitä, tulisi tutkia ja seurata huolellisesti. Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tulisi tutkia ja seurata huolellisesti, koska veren estrogeenitaso voi nousta Qlaira-tablettien ottamisen jälkeen.

Yksi tabletti sisältää korkeintaan 50 mg laktoosia. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, LAPP-hypolaktasia (saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos) tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, tulee huomioida tämä laktoosimäärä.

Lääkärintutkimus

Ennen Qlaira-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaat sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi) ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Qlaira-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naisia on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voivat heikentää esimerkiksi vaikuttavia aineita sisältävän tabletin unohtaminen (kohta 4.2), ruoansulatuskanavaoireet vaikuttavia aineita sisältävien tablettien käytön aikana (kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (kohta 4.5).

Syklikontrolli

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Vertailevan kliinisen tutkimuksen potilaspäiväkirjojen perusteella välivuotoja ilmeni 10–18 prosentilla Qlaira-tabletteja käyttäneistä naisista.

Qlaira-valmisteen käyttäjillä voi esiintyä amenorreaa, vaikeivät olisikaan raskaana. Potilaspäiväkirjojen perusteella amenorreaa esiintyy keskimäärin 15 prosentissa kierroista.

Jos Qlaira-valmistetta on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos tabletteja ei ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos tyhjennysvuoto on jäänyt tulematta kahden peräkkäisen kierron aikana, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen valmisteen käytön jatkamista.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet, mahdollisesti myös kaavinta, ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huom. Samanaikaisesti käytettyjen lääkitysten lääketiedot on tarkistettava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on raportoitu kirjallisuudessa yleisesti yhdistelmäehkäisytabletteihin liittyen, tai niitä havaittiin Qlaira-tableteilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Qlaira-tabletteihin

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä noin neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkehoito jatkuu kauemmin kuin pakkauksen vaikuttavaa ainetta sisältävät yhdistelmäehkäisytabletit, lumetabletit tulee hävittää ja seuraava pakkaus aloittaa heti.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Lääkeaineet, jotka lisäävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen):

Barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Kliinisessä tutkimuksessa sytokromi P450 (CYP) 3A4-entsyymin vahvan indusoijan rifampisiinin käyttö johti dienogestin ja estradiolin vakaan tilan pitoisuuden ja systeemisen altistuksen huomattavaan vähenemiseen. Dienogestin ja estradiolin vakaan tilan AUC-arvot (0–24 h) pienenivät vastaavasti 83 % ja 44 %.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaan:

Useat HIV-proteasain estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteasain estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasain estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisynä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa vähentävät aineet (entsyymi-inhibiittorit)

Dienogesti on sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin substraatti.

Entsyymi-inhibiittoreiden aiheuttamien mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on edelleen tuntematon.

Voimakkaiden CYP3A4-entsyymin estäjien samanaikainen annostelu voi lisätä estrogeenin ja/tai keltarauhashormonin pitoisuutta plasmassa.

Voimakkaan CYP3A4-entsyymin estäjän ketokonatsolin samanaikainen käyttö aiheutti dienogestilla vakaan tilan AUC (0–24 h) -arvon kasvun 2,9-kertaiseksi ja vastaavasti estradiolilla 1,6-kertaiseksi. Kun samanaikaisesti annettiin kohtalaista estäjää erytromysiiniä, dienogestin ja estradiolin vakaan tilan AUC (0–24 h) -arvot lisääntyivät 1,6-kertaiseksi ja 1,3-kertaiseksi.

Qlaira-tablettien vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ehkäisytabletit saattavat vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko lisääntyä (esim. siklosporiini) tai vähentyä (esim. lamotrigiini).

Nifedipiinin farmakokinetiikka ei muuttunut käytettäessä samaan aikaan dienogestia (2 mg) ja etinyyliestradiolia (0,03 mg), mikä vahvistaa *in vitro* -tutkimusten tulokset, joiden mukaan on epätodennäköistä, että Qlaira-tablettien hoitoannos estäisi CYP-entsyymejä.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Qlaira-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Qlaira-tablettien käytön aikana, niiden käyttö on heti lopetettava. Etinyyliestradiolia sisältävillä yhdistelmäehkäisytableteilla suoritettujen laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei kuitenkaan ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana. Eläinkokeissa ei ole todettu lisääntymistoksisuuden riskiä (ks. kohta 5.3).

Kun Qlaira-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen vaikuttamalla äidinmaidon määrään ja koostumukseen. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Näillä määrillä saattaa olla vaikutuksia lapseen.

Hedelmällisyys

Qlaira on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Tietoa hedelmällisyyden palautumisesta on kohdassa 5.1.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Yhdistelmäehkäisyvalmisteilla ei ole havaittu olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn..

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yhteenveto

Qlaira-valmisteen yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat akne, rintojen aristus, vuoto kierron aikana, pahoinvointi ja painon nousu kun valmistetta käytetään suun kautta otettavana ehkäisyvalmisteena tai runsaiden kuukautisten hoitoon naisille, joilla ei ole elimellistä sairautta ja jotka haluavat käyttää ehkäisytabletteja.

Vakavia haittavaikutuksia ovat valtimo- ja laskimotromboembolia, joita käsitellään kohdassa 4.4.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan (MedDRA SOCs). Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä (versio 12.0) kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta. Synonyymeja ja sairauksiin liittyviä muita tiloja ei mainita, mutta ne tulee ottaa myös huomioon. Esiintyvyyksiluvut perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Taulukossa mainittuja haittavaikutuksia on todettu viidessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa (N=2 266 naista, joilla oli mahdollisuus tulla raskaaksi, N=264 naista, joilla oli vuotohäiriöitä mutta ei elimellistä sairautta ja jotka halusivat käyttää ehkäisytabletteja), ja niiden yhteyttä Qlaira-tablettien käyttöön pidettiin vähintään kausaalisesti mahdollisena. Kaikkia harvinaisina mainittuja haittavaikutuksia esiintyi ainoastaan yhdestä kahteen vapaaehtoisista henkilöistä, joten niiden yleisyys on < 0,1 %.

N= 2 530 naista (100,0 %)

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektiot		Sieni-infektio Ulkosynnyttimien ja emättimen sienitulehdus ¹ Emätininfektio	Kandidiaasi Herpes simplex Sisäsynnyttintulehdus Oletettu okulaarisen histoplasmoosin oireyhtymä Savipuoli Virtsatieinfektio Bakteerien aiheuttama vaginiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Lisääntynyt ruokahalu	Nesteretentio Hypertriglyseridemia
Psyykkiset häiriöt		Masennus/alakuloisuus Tunne-elämän häiriö ² Unettomuus Libidon väheneminen ³ Mielenterveyshäiriö Mielialanvaihtelut ⁴	Aggressio Ahdistuneisuus Dysforia Libidon lisääntyminen Hermostuneisuus Painajaiset Levottomuus Unihäiriö Stressi
Hermosto	Päänsärky ⁵	Pyörrytys Migreeni ⁶	Keskittymisvaikeus Parestesia Huimaus
Silmät			Piilolasien sietokyvyttömyys Kuivat silmät Silmien turvotus
Sydän			Sydäninfarkti Sydämentykytys
Verisuonisto		Kuumat aallot Hypertensio	Verta vuotavat suonikohjut Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia Hypotensio Pinnallinen laskimotulehdus Verisuonikipu
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu/ Pahoinvointi	Ripuli Oksentelu	Ummetus Suun kuivuminen

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
			Dyspepsia Gastroesofageaalinen refluksi
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen suureneminen ⁸	Maksan fokaalinen nodulaarinen hyperplasia Krooninen sappirakkotulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Akne ⁹	Alopesia Liikahikoilu Kutina ¹⁰ Ihottuma ¹¹	Allerginen ihoreaktio ¹² Kloasma Dermatiitti Hirsutismi Runsaskarvaisuus Neurodermatiitti Pigmentaatiohäiriö Seborrea Ihohäiriö ¹³
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	Selkäkipu Leukakipu Painavuuden tunne
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsatiekipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea Rintojen aristus ¹⁴ Dysmenorrea Vuoto kierron aikana (Metrorragia) ¹⁵	Rintojen suureneminen ¹⁶ Rintojen kyhmy Kohdunkaulan dysplasia Vuotohäiriö Dyspareunia Fibrokystiset rinnat Menorragia Kuukautishäiriöt Munasarjakysta Lantiokipu Kuukautisia edeltävä oireyhtymä Kohdun sileälihaskasvain Kohdun spasmi Verenvuoto kohdusta/emättimestä, mukaan lukien tiputteluvuoto ¹⁷ Emätinvuoto Sukupuolielinten kuivuus	Poikkeava tyhjennysvuoto Hyvänlaatuinen rintakasvain Rintasyöpä <i>in situ</i> Rintakysta Erite rinnoista Kohdunkaulan polyyppi Kohdunkaulan punoitus Yhdyntäverenvuoto Galaktorrea Sukupuolielinten poikkeava erite Hypomenorrea Myöhästynyt kuukautisvuoto Munasarjakystan puhkeaminen Emättimen haju Sukupuolielinten polttava tunne Sukupuolielinten epämiellyttävä tunne
Veri ja imukudos			Lymfadenopatia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma Hengenahdistus nenäverenvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Ärtyneisyys Edeema ¹⁸	Rintakipu Huonovointisuus Kuume
Tutkimukset	Painon nousu	Painon lasku Verenpaineen muutokset ¹⁹	Poikkeava kohdunkaulanäyte

- ¹ mukaan lukien ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi ja kohdunkaulakanavan sieninäyte varmistettu
- ² mukaan lukien itku ja tunteiden ailahtelu
- ³ mukaan lukien libidon menetys
- ⁴ mukaan lukien mielialan muutokset ja vaihtelu
- ⁵ mukaan lukien jännityspäänsärky ja sinuspäänsärky
- ⁶ mukaan lukien aurallinen ja auraton migreeni
- ⁷ mukaan lukien vatsan turvotus, ylä- ja alavatsan kipu
- ⁸ mukaan lukien alaniiniaminotransferaasin, aspartaattiaminotransferaasin ja gamma-glutamyyli-transferaasin suureneminen
- ⁹ mukaan lukien märkärakkulainen akne
- ¹⁰ mukaan lukien yleinen kutina ja kutiava ihottuma
- ¹¹ mukaan lukien makulaarinen ihottuma
- ¹² mukaan lukien allerginen dermatiitti ja urtikaria
- ¹³ mukaan lukien ihon kireys
- ¹⁴ mukaan lukien rintojen kipu, rintojen aristus, nännien kipu ja muut häiriöt
- ¹⁵ mukaan lukien epäsäännölliset kuukautiset
- ¹⁶ mukaan lukien rintojen turpoaminen
- ¹⁷ mukaan lukien verenvuotoa emättimestä, sukupuolielimistä ja kohdusta
- ¹⁸ mukaan lukien perifeerinen turvotus
- ¹⁹ mukaan lukien kohonnut verenpaine ja alentunut verenpaine

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Amenorrean ja epäsäännöllisen vuodon esiintyvyys perustuen potilaspäiväkirjoihin on esitetty kohdassa 4.4 Syklialtti.

Seuraavia vakavia haittatapahtumia on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä; lisätietoa kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

Kasvaimet

- Rintasyöpädiagnoosien määrä on hiukan tavallista suurempi yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten hieman tavallista suurempi diagnoosien määrä on vähäinen suhteessa rintasyövän kokonaisriskiin. Syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoa löytyy kohdista 4.3 ja 4.4.
- maksakasvaimet.

Muut tilat

- erythema nodosum, erythema multiforme
- rintojen eritevuoto
- hypertensio
- tilat, joiden yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole vahvistettu, tai näiden tilojen paheneminen: Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, migreeni, kohtumyooma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita
- maksan toiminnan akuutit tai krooniset häiriöt; saattavat vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksan toiminta-arvot ovat palautuneet normaaleiksi

- maksaläiskät
- yliherkkyys (mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma).

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyntä pettäminen voi seurata muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty - haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu johtaneen vahingollisiin vaikutuksiin. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja erityisesti nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestogeenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet
ATC-koodi: G03AB08

Qlaira-valmisteella Euroopan Unionissa ja Yhdysvalloissa/Kanadassa tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella määriteltiin seuraavat Pearl-indeksit:

Pearl-indeksi (18–50-vuotiaat)

Ehkäisytehon pettäminen menetelmän vuoksi: 0,42 (yläraja 95 %:n luottamusväli 0,77)

Ehkäisytehon pettäminen käyttäjän + menetelmän vuoksi: 0,79 (yläraja 95 %:n luottamusväli 1,23)

Pearl-indeksi (18–35-vuotiaat)

Ehkäisytehon pettäminen menetelmän vuoksi: 0,51 (yläraja 95 %:n luottamusväli 0,97)

Ehkäisytehon pettäminen käyttäjän + menetelmän vuoksi: 1,01 (yläraja 95 %:n luottamusväli 1,59)

Yhdistelmäehkäisytablettien ehkäisyteho perustuu eri tekijöiden yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen, muutokset kohdunkaulan eritteessä ja muutokset kohdun limakalvolla.

Kolmen kierron pituisessa ovulaation inhibitiota tutkineessa tutkimuksessa Qlaira-valmisteen käyttö johti munarakkuloiden kehittymisen estymiseen suurimmalla osalla naisista. Munasarjojen toiminta palautui hoidon lopettamista seuraavan kierron aikana samanlaiseksi kuin ennen hoitoa.

Qlaira-valmisteiden annostuksessa estrogeeniannosta pienennetään asteittain ja progestiiniannosta suurennetaan asteittain, mitä käytetään runsaiden kuukautisten hoitoon naisille, joilla ei ole elimellistä sairautta. Näitä oireita kutsutaan joskus vuotohäiriöiksi.

Kaksi toteutustavaltaan samankaltaista kaksoissokkoutettua ja satunnaistettua monikeskustutkimusta suoritettiin Qlaira-valmisteiden tehon ja turvallisuuden selvittämiseksi naisilla, joilla oli vuotohäiriöoireita ja jotka halusivat käyttää ehkäisytabletteja. Yhteensä 269 naista satunnaistettiin saamaan Qlaira-valmistetta ja 152 potilasta sai lumelääkettä.

Puolen vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen kuukautisvuoto oli vähentynyt Qlaira-ryhmässä 88 % 142 ml:sta 17 ml:aan, kun taas lumelääkeryhmässä kuukautisvuoto oli vähentynyt 24 % 154 ml:sta 117 ml:aan.

Puolen vuoden hoidon jälkeen kaikista vuotohäiriöiden oireista parantuneiden naisten osuus Qlaira-ryhmässä oli 29 % verrattuna lumelääkeryhmän 2 %:iin.

Qlaira-tablettien sisältämä estrogeeni on estradiolivaleraatti, joka on luonnollisen ihmisen 17 β -estradiolin esteri (1 mg estradiolivaleraattia vastaa 0,76 mg:aa 17 β -estradiolia). Tässä yhdistelmäehkäisytablettissa käytetty estrogeeni poikkeaa siten yhdistelmäehkäisytableteissa tavallisesti käytetyistä estrogeeneistä, joita ovat etinyyliestradioli tai sen ahiolääke mestranoli, joista kumpikin sisältää etinyyliryhmän 17alfa-positiossa.

Dienogesti on nortestosteronijohdos, jolla ei ole androgeenisia vaan ennemminkin noin kolmannes syproteroniasetaatin antiandrogeenisista vaikutuksista. Dienogesti sitoutuu kohdun progesteronireseptoreihin affiniteetilla, joka vastaa vain 10 %:a progesteronin suhteellisesta affiniteetista. Vähäisestä affiniteetista huolimatta dienogestilla on voimakas progestogeeninen vaikutus *in vivo*. Dienogestilla ei ole merkittävää androgeenista, mineralokortikoidista tai glukokortikoidista vaikutusta *in vivo*.

Endometriumien histologiaa tutkittiin yhden kliinisen tutkimuksen pienessä naisalaryhmässä (n = 218 naista) 20 hoitokierron jälkeen. Tulokset eivät olleet poikkeavia.

5.2 Farmakokinetiikka

Dienogesti

Imeytyminen

Suun kautta otettu dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa noin 90,5 ng/ml saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua siitä, kun 2 mg estradiolivaleraattia ja 3 mg dienogestia sisältävä Qlaira-tabletti on otettu suun kautta. Biologinen hyötyosuus on noin 91 %. Dienogestin farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen annoksen vaihteluvälin ollessa 1–8 mg.

Samanaikaisella ruokailulla ei ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia dienogestin imeytymisnopeuteen ja -määrään.

Jakautuminen

Suhteellisen suuri osuus (10 %) veren dienogestista on vapaassa muodossa, ja noin 90 % sitoutuu epäspesifisesti albumiiniin. Dienogesti ei sitoudu erityisiin kuljettajaproteiineihin SHBG (sukupuolihormoneja sitova globuliini) ja CBG (kortikoidia sitova globuliini). Dienogestin jakautumistilavuus vapaassa tilassa ($V_{d,ss}$) on 46 l annettaessa ³H-dienogestia laskimoon 85 mikrog.

Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu lähes täydellisesti steroidien metabolielle tunnettujen reittien (hydroksylaatio, konjugaatio) kautta, lähinnä CYP3A4-entsyymien kautta. Farmakologisesti inaktiiviset metaboliitit erittyvät nopeasti, joten dienogestin osuus plasmassa on hallitseva ja se muodostaa noin 50 % verenkierrosta löytyvistä dienogestiyhdisteistä. Kokonaispuhdistumaksi laskettiin 5,1 l/h, kun ³H-dienogestia annettiin laskimoon.

Eliminaatio

Dienogestin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 11 tuntia. Dienogesti metaboloituu laajasti, ja vain 1 % lääkaineesta erittyy muuttumattomana. Dienogesti erittyy virtsaan ja ulosteeseen suhteessa 3:1 suun kautta annetun 0,1 mg/kg:n annoksen jälkeen. Suun kautta annettuna 42 % annoksesta eliminoiduu ensimmäisen 24 tunnin kuluessa ja 63 % kuuden vuorokauden kuluessa erittyen munuaisten kautta. Yhteensä 86 % annoksesta on erittynyt virtsan ja ulosteen kautta kuuden vuorokauden kuluttua.

Vakaa tila

SHBG-pitoisuus ei vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Vakaa tila saavutetaan kolmen vuorokauden kuluttua siitä, kun 3 mg:n dienogestiannos annetaan yhdistettynä 2 mg:aan estradiolivaleraattia. Dienogestin vakaan tilan minimi- ja maksimipitoisuudet sekä keskimääräinen pitoisuus seerumissa ovat 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml ja 33,7 ng/ml. AUC (0-24 h) -arvon keskimääräiseksi kumulaatiosuhteeksi määritettiin 1,24.

Estradiolivaleraatti

Imeytyminen

Estradiolivaleraatti imeytyy täydellisesti suun kautta otettuna. Pilkkoutuminen estradioliksi ja valeriaanahapoksi tapahtuu suolen limakalvoihin imeytymisen tai ensimmäisen maksikierron aikana. Tämä lisää estradiolin sekä sen metaboliittien estronin ja estriolin määrää. Seerumin maksimaalinen estradiolipitoisuus 70,6 pg/ml saavutetaan 1,5–12 tunnin kuluessa siitä, kun päivänä 1 otetaan yksi 3 mg estradiolivaleraattia sisältävä tabletti.

Biotransformaatio

Valeriaanahappo metaboloituu hyvin nopeasti. Suun kautta otetun annoksen suora biologinen hyötyosuus estradiolina on noin 3 %. Estradiolin ensikierron metabolia on merkittävä, ja huomattava osa annetusta annoksesta metaboloituu jo ruoansulatuskanavan limakalvolla. Kun huomioidaan myös alkureitin metabolia maksassa, noin 95 % suun kautta annetusta annoksesta metaboloituu ennen verenkiertoon siirtymistä. Tärkeimmät metaboliitit ovat estroni, estronisulfaatti ja estroniglukuronidi.

Jakautuminen

Seerumissa 38 % estradiolista sitoutuu SHBG:hen, 60 % albumiiniin ja 2–3 % esiintyy verenkierrossa vapaassa muodossa. Estradioli voi lievästi indusoida seerumin SHBG-pitoisuutta annoksesta riippuen. Hoitosyklin päivänä 21 SHBG-pitoisuus oli noin 148 % lähtötasosta, ja se väheni noin 141 %:iin lähtötasosta päivään 28 mennessä (lumetablettijakson loppu). Jakautumistilavuus on noin 1,2 l/kg laskimoon annettuna.

Eliminaatio

Verenkierron estradiolin puoliintumisaika plasmassa on noin 90 minuuttia. Suun kautta otettuna tämä kuitenkin vaihtelee. Verenkierrossa esiintyvien estrogeenisulfaattien ja glukuronidien suuren määrän sekä enterohepaattisen kierron vuoksi estradiolin loppuvaiheen puoliintumisaika suun kautta annosteltuna riippuu kaikista näistä prosesseista. Vaihteluväli on noin 13–20 tuntia.

Estradioli ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan, ja noin 10 % erittyy ulosteeseen.

Vakaa tila

SHBG-tasot vaikuttavat estradiolin farmakokinetiikkaan. Nuorilla naisilla mitattu estradiolipitoisuus plasmassa on endogeenisen estradiolin ja Qlaira-tablettien muodostaman estradiolin yhdistelmä. Annettaessa 2 mg estradiolivaleraattia ja 3 mg dienogestia, estradiolin vakaan tilan maksimipitoisuus ja keskimääräinen pitoisuus seerumissa ovat 66,0 pg/ml ja 51,6 pg/ml. 28 päivän pituisen kierron aikana estradiolin minimipitoisuus pysyi muuttumattomana vaihteluvälin ollessa 28,7–64,7 pg/ml.

Erityisryhmät

Qlaira-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä alkio- ja sikiötoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Dienogestilla tehdyssä karsinogeenisyystutkimuksessa hiirillä ja rajatummassa rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu kasvainten määrän lisääntymistä. Sukupuolisteroidien tiedetään kuitenkin voivan edistää hormonaalisen vaikutuksen takia tiettyjen hormoneista riippuvien kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Povidoni K25 (E1201)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällysteiset lumetabletit

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni K25 (E1201)
Magnesiumstearaatti (E572)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi tyyppi 2910 (E464)
Makrogoli 6000
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
ja/tai
punainen rautaoksidi (E172)

Hypromelloosi tyyppi 2910 (E464)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä läpipainopakkaus (PVC/alumiini) kartonkisessa päiväripakkauksessa

Pakkaus

Pakkauskoot:

1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

Jokaisessa päiväripakkauksessa on 28 kalvopäällysteistä tablettia seuraavassa järjestyksessä:
2 tummankeltaista tablettia, 5 keskipunaista tablettia, 17 vaaleankeltaista tablettia, 2 tummanpunaista tablettia ja 2 valkoista tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimustenmukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku, Suomi

8. MYYNTILUPIEN NUMERO

24337

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.11.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2018