

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 lääkeaineita

Apuaine: 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.

Tummanpunainen kalvopäällysteinen tabletti 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.

4.2 Annostus ja antotapa

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 ehkäisy-laastarista

Qlaira-tablettien käyttö aloitetaan aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä. Ehkäisyrenkaan tai ehkäisy-laastarin 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 injektio-päivänä). Kaikissa näissä tapauksissa lisäehkäisyä tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä jotain 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 Estradioli- valeraatin (EV)/ dienogestin (DNG) määrä	Noudatettavat ohjeet, jos <u>yhden</u> tabletin unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia:
1–2	Tumman- keltaiset 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	Tumman- punaiset 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 unohtetaan 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.

Lapset ja nuoret

Käytöstä alle 18-vuotiaille nuorille ei ole tietoa.

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 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2. "Tablettien unohtaminen". Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottoaikatauluun, hänen on otettava vastaava tabletti (tabletit) toisesta pakkauksesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei tule käyttää seuraavassa lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- Laskimotromboosi tai laskimotromboosianamneesi (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Valtimotromboosi tai valtimotromboosianamneesi (esim. sydäninfarkti) tai tromboosin ennako-oire (esim. angina pectoris tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö)
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu aivoverisuonitapahtuma
- Huomattava laskimo- tai valtimotromboosin riskitekijä tai usean riskitekijän kasauma (ks. kohta 4.4)
 - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- Perinnöllinen tai hankittu laskimo- tai valtimotromboosialttius, kuten APC-resistenssi, antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, hyperhomokysteinemian ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu haimatulehdus, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- 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
- Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä on punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta, ennen kuin hän päättää Qlaira-

tablettien käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä pahenee, vaikeutuu tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkäriin tulee tällöin päättää, tuleeko yhdistelmäehkäisytablettien käyttö keskeyttää.

Estradiolia/estradiolivaleraattia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien vaikutuksista ei ole epidemiologisia tutkimuksia. Kaikki seuraavat varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet on johdettu *etinyyliestradiolia* sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja koskevista kliinisistä ja epidemiologisista tiedoista. Näiden varoitusten ja käyttöön liittyvien varotoimenpiteiden soveltuvuutta Qlaira-tabletteihin ei tunneta.

- Verenkiertohäiriöt

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemboliaa esiintyy matalaestrogeenisten ehkäisytablettivalmisteiden (alle 50 mikrogrammaa etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä noin 20–40 tapausta 100 000 naisvuotta kohti (riskiarvio vaihtelee käytetyn progestiinin mukaan) verrattuna 5–10 tapaukseen 100 000 naisvuotta kohti naisilla, jotka eivät käytä ehkäisytabletteja.

Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön (mukaan lukien Qlaira) liittyy suurentunut laskimotromboembolian riski ei-käyttäjiiin verrattuna. Laskimotromboembolian riski on suurin ensimmäisen käyttövuoden aikana, jolloin nainen aloittaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön. Raskauteen liittyvä laskimotromboembolian riski on 60 tapausta 100 000 raskautta kohti. Laskimotromboembolia johtaa kuolemaan 1–2 prosentissa tapauksista.

Qlaira-valmisteen käyttöön liittyvän laskimotromboembolian riskiä ei vielä tunneta.

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat myös siihen, että etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja valtimotromboembolian (sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten, aivojen tai verkkokalvon laskimoiden ja valtimoiden trombooseja on raportoitu esiintyneen yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä erittäin harvoin. Näiden tapahtumien ja yhdistelmäehkäisytablettien yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Laskimon tai valtimon tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla

- jalan toispuolinen epätavallinen kipu ja/tai turvotus
- äkillinen vaikea rintakipu, riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteen vai ei
- äkillinen hengästyminen
- äkillisesti alkanut yskä
- poikkeuksellinen, vaikea, pitkittynyt päänsärky
- äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetys
- kaksoiskuvat
- puheen puuroutuminen tai afasia
- huimaus
- pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohtaus
- vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus; motoriset häiriöt
- akuutti vatsa.

Laskimon tromboembolisten tapahtumien riskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä lisäävät seuraavat tekijät:

- ikä (riski kasvaa iän myötä)
- positiivinen sukuanamneesi (laskimotromboembolia esiintynyt sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä päätetään.
- pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa ehkäisytablettien käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektiiivistä kirurgiaa) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut. Antitromboottista lääkitystä tulee harkita, jos ehkäisytablettien käyttöä ei ole keskeytetty.
- lihavuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$)

Suonikohjujen tai pinnallisen tromboflebiitin ja laskimotromboosin välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Valtimon tromboembolisten tapahtumien ja aivoverisuonitapahtumien riskiä lisäävät seuraavat tekijät:

- ikä (riski kasvaa iän myötä)
- tupakointi (yli 35-vuotiaita naisia tulisi kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää yhdistelmäehkäisytabletteja)
- positiivinen sukuanamneesi (valtimotromboembolia esiintynyt sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä päätetään.
- lihavuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- dyslipoproteinemia
- kohonnut verenpaine
- migreeni
- sydämen läppävika
- eteisvärinä.

Yhden vakavan tai usean samanaikaisen laskimo- tai valtimosairauden riskitekijän esiintyminen voi myös olla vasta-aihe valmisteen käytölle. Myös antikoagulanttihoidon mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiä tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin mahdollisten tromboosioireiden ilmaantuessa.

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

Laskimotromboembolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6 "Raskaus ja imetys").

Muita haitallisiin verenkiertotapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes, SLE (systeminen lupus erythematosus), hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus) ja sirppisoluanemia.

Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennako-oire), yhdistelmäehkäisytablettien käyttö voi olla syytä lopettaa heti.

- 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, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman 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 glukoosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) 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.

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

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteiden kerääntymistä elimistöön, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriötä, 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-galaktoosi imeytymishäiriö, tulee huomioida tämä laktoosimäärä.

Lääkärintutkimus

Ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista on tehtävä täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) ja tehtävä lääkärintarkastus sekä suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine mitataan ja lääkärintarkastus tehdään vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4) huomioiden. Käyttäjää tulee neuvoa lukemaan huolella valmisteen pakkausseloste ja noudattamaan annettuja ohjeita. Myöhempien tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti vallitsevan käytännön mukaisesti.

Käyttäjälle tulee kertoa, että ehkäisytabletit eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta sukupuolitaudeilta.

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.

- **Muiden lääkkeiden vaikutus Qlaira-tabletteihin**

Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutukset saattavat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai johtaa ehkäisytehon heikentymiseen. Seuraavia yhteisvaikutuksia on raportoitu kirjallisuudessa yleisesti yhdistelmäehkäisytabletteihin liittyen, tai niitä havaittiin Qlaira-tableteilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

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

Yhteisvaikutuksia voi ilmetä fenytoiinin, barbituraattien, primidonin, karbamatsepiinin, rifampisiinin ja mahdollisesti myös okskarbatsepiinin, topiramaatin, felbamaatin, HIV-lääkkeiden (esim. ritonaviiri ja/tai nevirapiini) ja griseofulviinin sekä mäkikuismauutetta (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa. Yhteisvaikutus näyttää perustuvan näiden lääkeaineiden maksaentsyymejä (esim. CYP3A4-entsyymejä) indusoiviin ominaisuuksiin, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan.

Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä vasta 2-3 viikon käytön jälkeen, mutta voi lääkehoidon lopettamisen jälkeen kestää vähintään 4 viikkoa.

Kliinisessä tutkimuksessa CYP3A4-entsyymien 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) pienenevät vastaavasti 83 % ja 44 %.

Jos edellä mainittuihin lääkeaineryhmiin kuuluvia lääkevalmisteita tai yksittäisiä lääkeaineita (rifampisiinia lukuun ottamatta) käytetään lyhytkestoiseen (alle viikon) hoitoon, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää tilapäisesti estemenetelmää samanaikaisen lääkityksen ajan ja 14 päivää sen lopettamisen jälkeen.

Rifampisiinia käytettäessä tulee estemenetelmää käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi rifampisiinilääkityksen ajan ja 28 päivää sen lopettamisen jälkeen.

Jos maksaentsyymejä indusioivia lääkeaineita käytetään pitkäaikaiseen hoitoon, tulisi naiselle suositella muuta luotettavaa, ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää.

Tunnetut CYP3A4-entsyymien estäjät, kuten atsoli-ryhmän sienilääkkeet, simetidiini, verapamiili, makrolidit, diltiatseemi, masennuslääkkeet ja greippimehu saattavat lisätä dienogestin pitoisuutta plasmassa.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin CYP3A4-entsyymien estäjien ketokonatsolin ja erytromysiinin vaikutuksia, dienogestin ja estradiolin vakaan tilan plasman pitoisuudet kasvoivat. Kun kliinisessä tutkimuksessa käytettiin voimakasta CYP3A4-entsyymien estäjää ketokonatsolia, samanaikaisesti annettujen dienogestin ja estradiolin vakaan tilan AUC(0-24 h)-arvot lisääntyivät 186 % ja 57 %. Kun samanaikaisesti annettiin kohtalaista estäjää erytromysiinia, dienogestin ja estradiolin vakaan tilan AUC(0-24 h)-arvot lisääntyivät 62 % ja 33 %. Näiden yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Ehkäisyn pettämistä on raportoitu myös antibioottien, kuten penisilliinin ja tetrasykliinien, käytön yhteydessä. Tämän aiheuttavaa mekanismia ei ole selvitetty.

- **Qlaira-tablettien vaikutus muihin lääkkeisiin**

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.

- **Laboratoriotutkimukset**

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

4.6 Raskaus ja imetys

Qlaira-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Qlaira-tablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa heti. 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).

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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Qlaira-tableteilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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. Esiintyvyyksluvut 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			Piilolasiin sietokyvyttömyys Kuivat silmät Silmien turvotus
Sydän			Sydäninfarkti Sydämentykytys
Verisuonisto		Kuumat aallot Hypertensio	Verta vuotavat suonikohjut Hypotensio Pinnallinen laskimotulehdus Verisuonikipu
Ruoansulatus-elimistö	Vatsakipu ⁷ Pahoinvointi	Ripuli Oksentelu	Ummetus Suun kuivuminen Dyspepsia Gastroesofageaalinen refluksi
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen suureneminen ⁸	Maksan fokaalinen nodulaarinen hyperplasia Krooninen sappirakkotulehdus
Iho ja ihonalainen kudus	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 virtsatie			Virtsatiekipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea Rintojen aristus ¹⁴ Dysmenorrea Vuoto kierron aikana (Metrorragia) ¹⁵	Rintojen suureneminen ¹⁶ Rintojen kyhmy Kohdunkaulan dysplasia Vuotohäiriö Dyspareunia Fibrokyttiset rinnat Menorragia	Poikkeava tyhjennysvuoto Hyvänlaatuinen rintakasvain Rintasyöpä in situ Rintakysta Erite rinnoista Kohdunkaulan polyyppi Kohdunkaulan punoitus

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
		Kuukautishäiriöt Munasarjakysta Lantiokipu Kuukautisia edeltävä oireyhtymä Kohdun sileälihaskasvain Kohdun spasmi Verenvuoto kohdusta/emättimestä, mukaan lukien tiputteluvuoto ¹⁷ Emätinvuoto Sukupuolielinten kuivuus	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 Ödeema 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 gammaglutamyylitransferaasin 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

Amenorrean ja epäsäännöllisen vuodon esiintyvyys perustuen potilapäiväkirjoihin on esitetty kohdassa 4.4 Syklikontrolli.

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

- laskimoiden tromboemboliset tapahtumat
- valtimoiden tromboemboliset tapahtumat
- hypertensio
- maksakasvaimet
- tilat, joiden yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole vahvistettu, tai näiden tilojen paheneminen: Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, migreeni, kohtumyöoma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- maksaläiskät

- maksan toiminnan akuutit tai krooniset häiriöt; saattavat vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksan toiminta-arvot ovat palautuneet normaaleiksi
- perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita.

Rintasyöpädiagnoosien määrä on hiukan tavallista suurempi ehkäisytablettien 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.

Edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä on esiintynyt erythema nodosumia, erythema multiformea, rintaeritettä ja yliherkkyyttä. Vaikka näitä oireita ei raportoitu Qlaira-tableteilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa, niiden mahdollisuutta ei voida poissulkea.

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. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestogeenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet

ATC-koodi: G03AB

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

Pearlin 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)

Pearlin 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.

Qlaira-valmisteen 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-valmisteen 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 aihiolääke 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 merkitsevää androgeenista, mineralokortikoidista tai glukokortikoidista vaikutusta *in vivo*.

Endometriumin histologiaa tutkittiin yhden klinisen 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 vakaassa tilassa ($V_{d,ss}$) on 46 l annettaessa ³H-dienogestia laskimoon 85 μ g.

Metabolia

Dienogesti metaboloituu lähes täydellisesti steroidien metabolialle 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 % lääkeaineesta 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 eliminoituu 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 minimi-, maksimi- ja keskimääräinen pitoisuus seerumissa vakaassa tilassa on 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 maksakierron aikana. Tämä lisää estradiolin sekä sen metaboliittien estronin ja estriolin määrää. Seerumin maksimiestradiolipitoisuus 70,6 pg/ml saavutetaan 1,5–12 tunnin kuluessa siitä, kun päivänä 1 otetaan yksi 3 mg estradiolivaleraattia sisältävä tabletti.

Metabolia

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 maksimi- ja keskimääräinen pitoisuus seerumissa vakaassa tilassa on 66,0 pg/ml ja 51,6 pg/ml. 28 päivän pituisen kierron aikana estradiolin minimipitoisuus pysyi muuttumattomana vaihteluvälin ollessa 28,7 pg/ml – 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)

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

Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
ja/tai
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovellettavissa

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 valmiste tai jätteet tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku, Suomi

8. MYYNTILUPIEN NUMERO

24337

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.1.2011