

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qlaira comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare portofel (28 comprimate filmate) conține în următoarea ordine:

2 comprimate de culoare galben închis, conținând fiecare valerat de estradiol 3 mg

5 comprimate de culoare roșie, conținând fiecare valerat de estradiol 2 mg și dienogest 2 mg

17 comprimate de culoare galben deschis, conținând fiecare valerat de estradiol 2 mg și dienogest 3 mg

2 comprimate de culoare roșu închis, conținând fiecare valerat de estradiol 1 mg

2 comprimate de culoare albă care nu conțin substanțe active

Excipient cu efect cunoscut: lactoză (nu mai mult de 50 mg per comprimat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de culoare galben închis, rotund, cu fețe biconvexe, una din fețe fiind marcată cu literele „DD” într-un hexagon regulat.

Comprimat filmat de culoare roșie, rotund, cu fețe biconvexe, una din fețe fiind marcată cu literele „DJ” într-un hexagon regulat.

Comprimat filmat de culoare galben deschis, rotund, cu fețe biconvexe, una din fețe marcată ștanțată cu literele „DH” într-un hexagon regulat.

Comprimat filmat de culoare roșu închis, rotund, cu fețe biconvexe, una din fețe fiind marcată cu literele „DN” într-un hexagon regulat.

Comprimat filmat de culoare albă, rotund, cu fețe biconvexe, una din fețe fiind marcată cu literele „DT” într-un hexagon regulat.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Tratamentul sângerării menstruale abundente la femeile care nu prezintă patologie organică și care doresc să utilizeze contracepția orală.

Decizia de a prescrie Qlaira trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Qlaira comparativ cu cel al altor CHC (vezi pct. 4.3 și 4.4).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Mod de administrare

Administrare orală

### Posologie

#### Cum se administrează Qlaira

Comprimatele trebuie administrate în ordinea indicată pe ambalaj în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, dacă este necesar cu puțin lichid. Comprimatele se administrează continuu. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 28 de zile consecutive. Fiecare ambalaj ulterior se începe în ziua succesivă administrării ultimului comprimat din portofelul precedent. Sângerarea de întrerupere apare de obicei în timpul administrării ultimelor comprimate din portofel și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următorului portofel. La unele femei, sângerarea începe după administrarea primelor comprimate din noul portofel.

#### Cum se începe tratamentul cu Qlaira

- În cazul în care nu s-a utilizat anterior contracepție hormonală (în ultima lună) Administrarea comprimatelor trebuie inițiată în prima zi a ciclului menstrual normal (adică prima zi de sângerare menstruală).
- În cazul în care se înlocuiește un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat/COC), inel vaginal sau plasure transdermic. Femeia trebuie să înceapă administrarea Qlaira în ziua succesivă administrării ultimului comprimat activ (ultimul comprimat care conține substanța activă) din COC precedent. În cazul în care s-a utilizat un inel vaginal sau un plasure transdermic, femeia trebuie să înceapă utilizarea Qlaira în ziua îndepărtării acestora.
- În cazul în care se trece de la o metodă contraceptivă numai cu progesteron (contraceptiv oral, injecție, implant) sau de la un sistem intrauterin (SIU) cu eliberare de progesteron. Femeia poate să treacă oricând de la contraceptivul oral care conține numai progesteron (sau de la un implant sau un SIU din ziua în care acesta este îndepărtat, sau de la o formă injectabilă în ziua în care este programată următoarea injecție), dar în toate aceste cazuri se recomandă utilizarea suplimentară a unei metode de barieră, în primele **9 zile** de administrare a comprimatului.
- După un avort în primul trimestru de sarcină Femeia poate începe imediat administrarea comprimatului. Când se procedează în acest mod, pacienta nu are nevoie să folosească metode contraceptive suplimentare.
- După naștere sau un avort în al doilea trimestru de sarcină Pentru femeile care alăptează, vezi pct. 4.6

Se recomandă pacienților să înceapă administrarea în perioada dintre ziua a 21-a și ziua a 28-a de la naștere sau de la un avort în trimestrul al doilea de sarcină. Când se începe administrarea mai târziu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de barieră în primele **9 zile** de administrare a comprimatului. Cu toate acestea, dacă a avut deja loc un contact sexual, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de a începe tratamentul actual cu COC sau femeia trebuie să aștepte primul ciclu menstrual.

## Cum se procedează dacă s-au omis comprimate

Comprimatele placebo omise (de culoare albă) pot fi trecute cu vederea. În orice caz, ele trebuie eliminate pentru a se evita prelungirea neintenționată a intervalului dintre administrarea comprimatelor active.

Următoarea recomandare se referă numai la comprimatele active omise:

Dacă pacienta a întârziat cu **mai puțin de 12 ore** administrarea unui comprimat, protecția contraceptivă nu este redusă. Aceasta trebuie să ia comprimatul imediat ce își aduce aminte, iar următoarele comprimate trebuie administrate la ora obișnuită.

Dacă pacienta a întârziat cu **mai mult de 12 ore** administrarea unui comprimat, protecția contraceptivă poate fi redusă. Aceasta trebuie să ia ultimul comprimat omis, imediat ce își aduce aminte, **chiar dacă aceasta înseamnă să ia două comprimate în același timp**. Ulterior va continua să ia comprimatele la ora obișnuită.

În funcție de ziua ciclului în care s-a omis comprimatul (vezi diagrama de mai jos pentru detalii), trebuie utilizate **măsuri suplimentare de contracepție** (de exemplu, o metodă de barieră, cum este prezervativul) conform următoarelor principii:

<b>ZIUA</b>	<b>Culoarea</b> Conținutul de valerat de estradiol (VE)/dienogest (DNG)	<b>Principiile care trebuie urmate dacă se omite <u>un</u> comprimat timp de mai mult de 12 ore:</b>
1 – 2	<b>Comprimate de culoare galben închis</b> (3,0 mg VE)	- Se administrează imediat comprimatul omis, iar următorul comprimat se administrează conform orarului obișnuit (chiar dacă aceasta înseamnă să se administreze două comprimate în aceeași zi). - Se continuă administrarea comprimatelor conform orarului obișnuit.
3 - 7	<b>Comprimate de culoare roșie</b> (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)	- Se utilizează o metodă suplimentară de contracepție <b>pentru următoarele 9 zile.</b>
8 – 17	<b>Comprimate de culoare galben deschis</b> (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	<b>Comprimate de culoare galben deschis</b> (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	- Se aruncă portofelul curent și se începe imediat cu primul comprimat dintr-un nou portofel. - Se continuă administrarea comprimatelor conform orarului obișnuit. - Se utilizează o metodă suplimentară de contracepție <b>pentru următoarele 9 zile.</b>
25 – 26	<b>Comprimate de culoare roșu închis</b> (1,0 mg VE)	- Se administrează imediat comprimatul omis, iar următorul comprimat se administrează conform orarului obișnuit (chiar dacă aceasta înseamnă să se administreze două comprimate în aceeași zi). - Nu sunt necesare metode contraceptive suplimentare.
27 – 28	<b>Comprimate de culoare albă</b> (placebo)	Se aruncă comprimatul omis și se continuă administrarea comprimatelor conform orarului obișnuit. Nu sunt necesare metode contraceptive suplimentare.

Nu trebuie să se administreze mai mult de două comprimate într-o zi.

Dacă femeia a omis să înceapă un nou portofel sau dacă a omis unul sau mai multe comprimate în zilele 3 – 9, este posibil să fie deja gravidă (cu condiția să fi avut contact sexual în cele 7 zile dinaintea omiterii respective). Riscul de a rămâne gravidă este cu atât mai mare cu cât sunt omise mai multe comprimate (dintre cele cu două componente active combinate, din zilele 3 – 24) și cu cât acestea sunt mai apropiate de faza cu comprimate placebo.

Dacă femeia a omis unul sau mai multe comprimate și ulterior nu prezintă sângerare de întrerupere la sfârșitul portofelului curent/ începutul unui nou portofel, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

### **Recomandare în cazul tulburărilor gastrointestinale**

În cazul unor tulburări gastrointestinale severe (de exemplu, vărsături sau diaree), este posibil ca absorbția să nu fie completă și sunt necesare măsuri suplimentare de contracepție.

Dacă vărsăturile apar în interval de 3 – 4 ore după administrarea unui comprimat activ, următorul comprimat se va administra cât mai curând posibil. Acest comprimat trebuie luat, dacă este posibil, în primele 12 ore de la momentul când trebuia administrat. Dacă s-au scurs mai mult de 12 ore, se vor aplica recomandările privind comprimatele omise, prezentate la pct. 4.2 “Cum se procedează dacă s-au omis comprimate”. Dacă femeia nu dorește să modifice schema obișnuită de administrare a comprimatelor, trebuie să ia comprimatul(ele) respectiv(e) necesar(e) dintr-un alt ambalaj.

### **Informații suplimentare privind grupurile speciale de pacienți**

#### *Copii și adolescenți*

Nu există date disponibile pentru utilizarea la adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

#### *Vârstnici*

Qlaira nu este indicat după menopauză.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Qlaira este contraindicat la femeile cu insuficiență hepatică severă. Vezi de asemenea pct. 4.3

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Qlaira nu fost studiat în mod specific la pacienții cu insuficiență renală.

## **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. În cazul în care oricare dintre aceste situații apare pentru prima dată în timpul utilizării CHC, medicamentul trebuie oprit imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
  - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratată cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP])
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S
  - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
  - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4)
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
  - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală)
  - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic)
  - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale
  - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
    - diabetul zaharat cu simptome vasculare
    - hipertensiunea arterială severă
    - dislipoproteinemie severă

- Boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât valorile testelor funcționale hepatice nu au revenit la normal
- Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente
- Tumori maligne diagnosticate sau suspectate, dependente de hormoni sexuali (de exemplu tumori ale organelor genitale sau ale sânilor)
- Sângerare vaginală nediagnosticată
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Atenționări

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăruia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Qlaira.

În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăruia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea Qlaira.

Utilizarea CHC trebuie întreruptă în caz de tromboembolism venos sau arterial suspectat sau confirmat. Dacă se inițiază terapie anticoagulantă, se impune inițierea unei metode alternative adecvate de contracepție din cauza teratogenității terapiei anticoagulante (cumarinice).

Atenționările și precauțiile următoare provin în principal din date clinice și epidemiologice ale COC care conțin etinilestradiol.

- Tulburări circulatorii

##### Riscul de tromboembolism venos (TEV)

Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv.

**Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Datele limitate sugerează faptul că utilizarea Qlaira poate avea un risc de TEV în aceeași măsură. Decizia de a utiliza orice alt medicament (precum Qlaira) decât unul dintre cele despre care se știe că au cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu CHC, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.**

Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

În studiile epidemiologice efectuate la femeile care utilizează contraceptive hormonale combinate cu doză scăzută (< 50 μg etinilestradiol) s-a constatat că din 10000 femei, la aproximativ 6 până la 12 femei va apărea TEV în decurs de un an.

Se estimează că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține levonorgestrel, la aproximativ 6<sup>1</sup> va apărea TEV în decurs de un an.

Evidența epidemiologică limitată sugerează faptul că riscul de TEV la utilizarea Qlaira poate fi în aceeași măsură cu riscul celorlalte CHC, incluzând CHC care conțin levonorgestrel.

---

<sup>1</sup> Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul în cazul neutilizării, de 2,3-3,6.

Numărul de apariții a TEV în decursul unui an în cazul administrării de CHC cu doză scăzută este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.

În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale, sau retiniene, la utilizatoarele de CHC.

### **Factori de risc de TEV**

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul).

Qlaira este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

**Tabel: Factori de risc de TEV**

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului sau traumatism major  Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării contraceptivului oral (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite.  Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Qlaira.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani

Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

### **Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)**

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau decolorarea tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie
- durere toracică ascuțită
- vertij sau amețeală severă
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, umflare și colorarea ușoară spre albastru a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia de la încetșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

### **Riscul de tromboembolism arterial (TEA)**

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

### **Factori de risc de TEA**

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). Qlaira este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

**Tabel: Factori de risc de TEA**

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	

Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

### **Simptome de TEA**

În eventualitatea apariției de simptome, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului
- apariția bruscă de probleme la mers, amețeală, pierderea echilibrului sau coordonării
- apariția bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută
- pierderea conștienței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern
- senzație de disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac
- senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare
- transpirație, greață, vărsături sau amețeală
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

### **Tumori**

În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de cancer cervical la femeile care utilizează contraceptive orale combinate timp îndelungat (> 5 ani), dar persistă o controversă cu privire la gradul în care această constatare se poate atribui unor factori care ridică problema diagnosticului diferențial, cum sunt comportamentul sexual și altor factori, cum este papilomavirusul uman (HPV).

O meta-analiză din 54 de studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de a avea neoplasm mamar diagnosticat la femeile care utilizează COC în mod curent. Riscul crescut dispare treptat în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării COC. Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârstă sub 40 de ani, numărul crescut de cazuri de neoplasm mamar diagnosticate la femeile care utilizează în mod curent sau care au utilizat recent COC este mic în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Aceste studii nu furnizează dovezi privind cauzalitatea. Modelul observat de risc crescut se poate datora diagnosticului precoce al neoplasmului mamar la femeile care utilizează COC, efectelor biologice ale COC sau unei asocieri a ambelor cauze. Cazurile de cancer mamar diagnosticate la femeile care au utilizat vreodată COC tind să fie mai puțin



avansate din punct de vedere clinic în comparație cu cazurile de neoplasm diagnosticate la femeile care nu au utilizat niciodată COC.

În cazuri rare, la femeile care utilizează COC s-au raportat tumori hepatice benigne și mult mai rar, tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au provocat hemoragii intra-abdominale cu risc vital. La femeile care utilizează COC, o tumoră hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial, atunci când apar dureri severe în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

### Hepatita C

În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru virusul hepatitic C (VHC) reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. În plus, la pacientele tratate cu glecaprevir/pibrentasvir, au fost observate creșteri ale valorilor ALT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra niciun medicament cu estrogeni; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir și, de asemenea, cu schema conținând glecaprevir/pibrentasvir. Vezi pct. 4.5.

### Alte afecțiuni

Femeile cu hipertrigliceridemie sau cu anamneză familială de acest tip pot prezenta un risc crescut de pancreatită în timpul utilizării COC.

Cu toate că s-au raportat creșteri ușoare ale tensiunii arteriale la femeile care utilizează COC, creșterile relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Cu toate acestea, dacă în timpul utilizării COC apare hipertensiune arterială persistentă, semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă o atitudine prudentă din partea medicului, care trebuie să întrerupă administrarea COC și să înceapă tratamentul hipertensiunii arteriale. Când se consideră necesar, utilizarea COC poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

S-a raportat că următoarele afecțiuni pot să apară sau se pot agrava atât în timpul sarcinii, cât și în timpul utilizării COC, dar nu există o dovadă clară privind asocierea cu utilizarea COC: icter și/sau prurit în legătură cu colestaza, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierderea auzului în legătură cu otoscleroza.

Estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului ereditar și dobândit. Tulburările acute sau cronice ale funcțiilor hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când markerii funcțiilor hepatice revin la valori normale. Reapariția icterului colestatic apărut anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea contraceptivelor orale combinate.

Deși contraceptivele orale combinate pot avea un efect asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă privind necesitatea modificării schemei terapeutice la pacientele cu diabet zaharat, care utilizează doze mici de contraceptive orale combinate (care conțin < 0,05 mg etinilestradiol). Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie supravegheate cu atenție, în special în prima fază a utilizării contraceptivelor orale combinate.

În timpul utilizării contraceptivelor orale combinate au fost raportate agravări ale depresiei endogene, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerative.

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Ocazional poate să apară cloasma, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție pentru cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete, în timpul administrării contraceptivelor orale combinate.

Estrogenii pot determina retenție de lichide, de aceea pacienții cu disfuncții renale sau cardiace trebuie să fie atent monitorizați. Pacienții cu insuficiență renală terminală trebuie ținuți sub observație atentă, deoarece valoarea estrogenilor circulanți poate fi crescută după administrarea Qlaira.

Acest medicament conține maxim 50 mg lactoză pe comprimat. Pacientele cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză, nu trebuie să ia acest medicament.

#### Examinare medicală/consult medical

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Qlaira, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedentele heredocolaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul Qlaira comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspectării unei tromboze.

De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările furnizate. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe recomandările din ghidurile terapeutice în vigoare și să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

#### Eficacitate redusă

Eficacitatea COC poate fi redusă de exemplu în următoarele cazuri: omiterea comprimatelor active (vezi pct. 4.2), tulburări gastrointestinale (vezi pct. 4.2) în timpul administrării comprimatului activ sau în timpul tratamentului concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.5).

#### Controlul ciclului menstrual

În cazul tuturor COC pot apărea sângerări neregulate (microhemoragii sau sângerări intermenstruale), în special în timpul primelor luni de utilizare. În consecință, evaluarea medicală a oricărei sângerări menstruale neregulate este semnificativă numai după un interval de adaptare de aproximativ 3 cicluri. Din calendarul menstruațiilor pacientelor participante într-un studiu clinic comparativ, procentul femeilor care experimentează sângerări intermenstruale pe ciclu a fost de 10-18% pentru utilizatoarele Qlaira.

Utilizatoarele Qlaira pot avea amenoree deși nu sunt gravide. Din calendarul menstruațiilor pacientelor, amenoreea poate surveni la aproximativ 15% din ciclurile menstruale.

Dacă Qlaira a fost utilizată conform instrucțiunilor descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Dacă Qlaira nu a fost administrată în conformitate cu aceste instrucțiuni înaintea primei absențe a sângerării de întrerupere sau dacă două sângerări de întrerupere consecutive sunt absente, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de a continua utilizarea Qlaira.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri menstruale anterioare regulate, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic care să excludă prezența tumorilor maligne sau a sarcinii. Acestea pot include chiuretajul.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Notă: Informațiile referitoare la medicația concomitentă trebuie consultate în vederea identificării unor potențiale interacțiuni.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Următoarele interacțiuni au fost raportate în general în literatură de specialitate cu privire la COC sau au fost studiate în timpul studiile clinice cu Qlaira.

#### **• Efectele altor medicamente asupra Qlaira**

Interacțiunile pot apărea cu medicamente care induc enzimele microzomale, ceea ce poate determina creșterea clearance-ului hormonilor sexuali care poate provoca sângerare de întrerupere și/sau eșecul efectului contraceptiv.

## Gestionarea

Inducția enzimatică poate fi observată după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximă este observată în general, în câteva săptămâni, iar după oprirea tratamentului aceasta poate fi menținută pentru 4 săptămâni.

### Tratamentul de scurtă durată

Femeile care urmează un tratament cu medicamente inductoare enzimatică trebuie să folosească temporar o metodă de barieră sau altă metodă de contracepție, adițional față de COC. Metoda de barieră trebuie utilizată pe toată durata tratamentului medicamentos concomitent și timp de 28 de zile după întreruperea acestuia. Dacă tratamentul medicamentos depășește sfârșitul comprimatelor active din cutia de COC, comprimatele placebo trebuie aruncate, iar următoarea cutie de COC trebuie începută imediat.

### Tratamentul de lungă durată

La femeile care urmează un tratament de lungă durată cu substanțe active inductoare enzimatică hepatice, se recomandă o altă metodă contraceptivă sigură, non-hormonală.

Substanțe care cresc clearance-ul COC (diminuarea eficacității COC prin inducție enzimatică), de exemplu: barbiturice, carbamazepină, fenitoină, primidonă, rifampicină și medicația anti-HIV ritonavir, nevirapină și efavirenz, și posibil, de asemenea, felbamat, griseofulvină, oxcarbamazepina, topiramat și produse pe bază de sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Într-un studiu clinic, efectul puternic inductor al rifampicinei asupra citocromului P450 (CYP) 3A4 a condus la scăderi semnificative a concentrațiilor la starea de echilibru și a expunerii sistemice a dienogest și estradiol. Expunerea sistemică la dienogest și estradiol la starea de echilibru, măsurată prin ASC (0 – 24 ore) a fost scăzută cu 83% și respectiv cu 44%.

### Substanțe cu efecte variabile asupra clearance-ului COC:

Atunci când sunt administrate concomitent cu COC, multe combinații ale inhibitorilor proteazei HIV și inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei, incluzând combinațiile cu inhibitori ai HCV pot crește sau scădea concentrațiile plasmatică ale estrogenilor sau progestinelor. Efectul acestor schimbări poate fi relevant din punct de vedere clinic în unele cazuri.

Prin urmare, informațiile referitoare la prescrierea concomitentă a medicamentelor anti HIV/HCV trebuie consultate în scopul identificării potențialelor interacțiuni și a identificării oricăror recomandări relevante. În cazul oricărui dubiu, femeile care urmează un tratament cu inhibitori proteazici sau inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei trebuie să folosească o metodă de barieră contraceptivă adițională.

### Substanțe care scad clearance-ul COC (inhibitori enzimatici):

Dienogest este un substrat al enzimei CYP3A4.

Semnificația clinică a potențialelor interacțiuni cu inhibitorii enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatică ale estrogenului sau progestatinei, sau amândurora.

Administrarea concomitentă a inhibitorul puternic CYP3A4 ketoconazol a produs o creștere de 2,9 – 1,6 ori a AUC (0 – 24h) la starea de echilibru pentru dienogest și respectiv, estradiol. Administrarea concomitentă a inhibitorului moderat eritromicină a crescut AUC (0 – 24 ore) a dienogest și estradiol la starea de echilibru de 1,6 ori, respectiv 1,3 ori.

### Efectele Qlaira asupra altor medicamente

Contraceptivele orale pot afecta metabolismul anumitor substanțe active. În consecință, pot provoca creșterea (de exemplu, ciclosporină) sau scăderea (de exemplu, lamotrigină) concentrațiilor plasmatică și tisulare.

Proprietățile farmacocinetice ale nifedipinei nu sunt afectate de administrarea concomitentă a 2 mg dienogest + 0,03 mg etinilestradiol, confirmând rezultatele studiilor *in vitro* și indicând că inhibarea enzimelor CYP de către Qlaira este improbabilă la doze terapeutice.

#### • Alte interacțiuni

În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru VHC reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra nici un estrogen; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir și, de asemenea, cu schema conținând glecaprevir/pibrentasvir. Vezi pct. 4.4.

#### Analize de laborator

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor analize de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției ficatului, tiroidei, glandei suprarenale și rinichiului, concentrațiile plasmatică ale proteinelor (transportoare), de exemplu globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului carbohidraților și parametrii coagulării și fibrinolizei. În general modificările se mențin în limitele valorilor normale.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Qlaira nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

Dacă sarcina apare în timpul utilizării Qlaira, trebuie oprită administrarea ulterioară a medicamentului. Cu toate acestea, studii epidemiologice extinse cu COC conținând etinilestradiol (EE) nu au evidențiat un risc crescut de malformații la copiii ai căror mame au utilizat COC înaintea sarcinii și niciun efect teratogen când COC au fost administrate din neatenție în timpul sarcinii. Studiile la animale nu indică risc de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Riscul crescut de TEV trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării Qlaira în perioada post partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

##### Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de COC, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. În consecință, utilizarea COC în general nu este recomandată atât timp cât mama își mai alăptează copilul. Cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metaboliții acestora pot fi excretate în laptele matern. Aceste cantități pot afecta copilul.

##### Fertilitatea

Qlaira este indicat în prevenția sarcinii. Pentru informații în ceea ce privește fertilitatea, vezi pct. 5.1.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la utilizatoarele COC.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la Qlaira, atunci când se utilizează pentru contracepție orală sau în tratamentul sângerărilor menstruale grave la femeile fără patologie organică și care doresc contracepție

orală sunt acnee, disconfort mamar, durere de cap, sângerări intermenstruale, greață și creștere în greutate.

Reacții adverse grave sunt tromboembolismul arterial și venos, care sunt prezentate la pct. 4.4.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt raportate reacțiile adverse (RA) în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO MedDRA). Este prezentată cea mai adecvată terminologie MedDRA (versiunea 12.0), utilizată pentru a descrie o anumită reacție adversă. Sinonimele sau afecțiunile înrudite nu sunt enumerate, dar trebuie de asemenea luate în considerare. Frecvențele sunt bazate pe datele studiilor clinice. Reacțiile adverse au fost înregistrate în 5 studii clinice de fază III (N= 2266 femei cu risc de sarcină, N=264 femei cu sângerare **uterină disfuncțională**, fără patologie organică și care doresc contracepție orală) și au fost considerate cel puțin posibil legate cauzal cu utilizarea Qlaira. Toate RA enumerate la categoria rare au survenit la 1 până la 2 voluntare, rezultând într-un procent < 0,1%.

N= 2530 femei (100,0%)

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mai puțin frecvente (<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Infecții și infestări		Infecții fungice Infecție micotică vulvo-vaginală <sup>1</sup>  Infecție vaginală	Candidoză Herpes simplex Boala inflamatorie pelvină Sindrom prezumtiv de histoplasmoză oculară Tinea (pitiriazis) versicolor Infecția tractului urinar Vaginită bacteriană
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit alimentar crescut	Retenția de fluide Hipertrigliceridemie
Tulburări psihice		Depresie/stare depresivă Labilitate afectivă <sup>2</sup> Insomnie Scăderea libido-ului <sup>3</sup> Tulburări mintale Modificări ale dispoziției <sup>4</sup>	Agresivitate Anxietate Disforie Creșterea libido-ului Nervozitate Coșmaruri Agitație Tulburări ale somnului Stres
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee <sup>5</sup>	Amețeli Migrenă <sup>6</sup>	Tulburări ale atenției Parestizie Vertij
Tulburări oculare			Intoleranță la lentile de contact Ochi uscat Inflamare oculară
Tulburări cardiace			Infarct miocardic Palpitații
Tulburări vasculare		Bufeuri	Sângerarea varicelor venoase

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥1/10000 și &lt;1/1000)</b>
		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială Tromboembolism venos (TEV) Tromboembolism arterial (TEA) Flebită superficială Durere venoasă
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală <sup>7</sup> Greață	Diaree Vărsături	Constipație Gură uscată Dispepsie Boală de reflux gastroesofagian
Tulburări hepatobiliare		Valori crescute ale enzimelor hepatice <sup>8</sup>	Hiperplazie nodulară focală a ficatului Colecistită cronică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee <sup>9</sup>	Alopecie Hiperhidroză Prurit <sup>10</sup> Eruptions cutanate <sup>11</sup>	Reacții alergice cutanate <sup>12</sup> Cloasmă Dermatită Hirsutism Hipertricoză Neurodermatită Tulburări de pigmentare Seboree Afecțiuni cutanate <sup>13</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare	Dureri lombare Durere mandibulară Sensație de greutate
Tulburări renale și urinare			Dureri la nivelul tractului urinar
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree Disconfort mamar <sup>14</sup> Dismenoree Sângerări între cicluri (Metrorație) <sup>15</sup>	Mărirea sânilor <sup>16</sup> Noduli mamari Displazie cervicală Sângerări uterine disfuncționale Dispareunie Boală fibrochistică mamară Menoragie Tulburări menstruale Chist ovarian Durere pelvină Sindrom premenstrual Leiomiom uterin Spasm uterin Secreții vaginale Sângerare vaginală/uterină <sup>17</sup> pătate Uscăciune vulvo-vaginală	Sângerare de întrerupere, anormală Neoplasm mamar benign Carcinom mamar in situ Chist mamar  Polip cervical Eritema cervix  Sângerări în timpul actului sexual Galactoree Secreții genitale  Hipomenoree Menstruații întârziate

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥1/10000 și &lt;1/1000)</b>
			Ruptură de chist ovarian Senație de arsură vulvo-vaginală Miros vaginal Disconfort vulvo-vaginal
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic			Limfadenopatie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Astm bronșic Dispnee Epistaxis
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Iritabilitate Edem <sup>18</sup>	Durere toracică Stare generală de rău Pirexie
Investigații diagnostice	Creștere ponderală	Scădere ponderală Modificări ale tensiunii arteriale <sup>19</sup>	Frotiu cervical anormal

<sup>1</sup>incluzând candidiază vulvo-vaginală și specimen de fungus cervical identificat

<sup>2</sup>incluzând plânsul și labilitatea afectivă

<sup>3</sup>incluzând absența libidoului

<sup>4</sup>incluzând afectarea dispoziției și modificări ale dispoziției

<sup>5</sup> incluzând cefalee de tensiune și cefalee de origine sinusală

<sup>6</sup>incluzând migrena cu aură și migrena fără aură

<sup>7</sup>incluzând distensia abdominală, durerea în etajul abdominal superior și inferior

<sup>8</sup>incluzând valori crescute ale alaninaminotransferazei, aspartat aminotransferazei și gamaglutamiltransferazei

<sup>9</sup>incluzând acneea pustulară

<sup>10</sup>incluzând pruritul generalizat și erupția cutanată pruriginoasă

<sup>11</sup>incluzând erupția cutanată maculară

<sup>12</sup>incluzând dermatita alergică și urticaria

<sup>13</sup>incluzând îngroșarea pielii

<sup>14</sup>incluzând durere mamară, sensibilitate mamară, durere mamelonară și modificări ale mamelonului

<sup>15</sup>incluzând menstruații neregulate

<sup>16</sup>incluzând tumefacție mamară

<sup>17</sup>incluzând hemoragie vaginală, genitală și uterină

<sup>18</sup>incluzând edem periferic

<sup>19</sup>incluzând creșterea și scăderea tensiunii arteriale

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

Incidența amenoreei și a sângerărilor intermenstruale bazate pe observațiile din calendarul menstruațiilor pacientelor sunt prezentate la pct. 4.4 „Controlul ciclului menstrual”.

La femeile care utilizează contraceptive orale combinate s-au raportat următoarele reacții adverse grave, care sunt prezentate la pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”:

Tumori

- Frecvența diagnosticării neoplasmului mamar este foarte ușor crescută la utilizatoarele COC. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul mai mare de cazuri de neoplasm mamar diagnosticat este scăzut raportat la riscul general de neoplasm mamar. Nu se cunoaște relația cauzală cu utilizarea COC. Pentru mai multe informații vezi pct. 4.3 și 4.4;

- Tumori hepatice;

Alte afecțiuni

- Eritem nodos, eritem multiform

- Scurgeri ale sânilor

- Hipertensiune arterială

- Debutul sau agravarea afecțiunilor, pentru care nu este concludentă asocierea cu administrarea de contraceptive orale combinate: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic;

- La femeile cu edem angioneurotic exogen ereditar, estrogenii pot induce sau exacerba simptomele edemului angioneurotic

- Tulburările acute sau cronice ale funcțiilor hepatice pot necesita întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale

- Cloasmă

- Hipersensibilitate (incluzând simptome precum erupții cutanate tranzitorii, urticarie)

### Interacțiuni

Apariția sângerărilor neregulate și/sau eșecul contraceptiv pot rezulta din interacțiunile altor medicamente (inductoare enzimatic) cu contraceptivele orale (vezi pct. 4.5).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu au existat raportări privind efectele nocive grave ale supradozajului. Simptomele care pot apărea în cazul unui supradozaj cu comprimate active sunt: greață, vărsături și, în special la fete tinere, sângerări vaginale ușoare. Nu există antidot și tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: progestative și estrogeni, combinații secvențiale

Codul ATC: G03AB08

În studiile clinice efectuate cu Qlaira în Uniunea Europeană și în SUA/Canada, au fost calculați următorii indici Pearl:

Index Pearl (vârsta cuprinsă între 18 – 50 ani)

Eșecul metodei: 0,42 (limita superioară a Î 95% 0,77)

Eșecul pacientei + eșecul metodei: 0,79 (limita superioară a Î 95% 1,23)

Index Pearl (vârsta cuprinsă între 18 – 35 ani)

Eșecul metodei: 0,51 (limita superioară a Î 95% 0,97)

Eșecul pacientei + eșecul metodei: 1,01 (limita superioară a Î 95% 1,59)



Efectul contraceptiv al COC se bazează pe interacțiunea unor factori variați, dintre care cei mai importanți sunt inhibarea ovulației, modificările secreției cervicale și modificările endometrului.

Un studiu de 3 cicluri de tratament de inhibare a ovulației cu Qlaira a dus la supresia dezvoltării foliculare la majoritatea femeilor. Activitatea ovariană a revenit la nivelurile de pre-tratament în perioada ciclului post-tratament.

Qlaira este astfel dozat încât să asigure concentrații treptat reduse de estrogen și treptat crescătoare de progestativ, regim care poate fi utilizat pentru tratamentul sângerărilor menstruale abundente în absența unei patologii organice, simptome denumite sângerări uterine disfuncționale (SUD).

Au fost efectuate două studii randomizate dublu orb multicentrice asemănătoare între ele, în vederea evaluării eficacității și siguranței Qlaira la femeile cu simptome de SUD care și-au dorit o contracepție orală. În total, 269 de femei au fost randomizate cu Qlaira și 152 cu placebo.

După 6 luni de tratament, hemoragia menstruală medie (HMM) a scăzut cu 88% de la 142 ml la 17 ml în grupul Qlaira, comparativ cu 24% de la 154 ml la 117 ml în grupul placebo.

După 6 luni de tratament, proporția femeilor complet vindecate de orice simptom SUD a fost 29% în grupul Qlaira față de 2% în grupul placebo.

Estrogenul din Qlaira este valerat de estradiol, un ester al 17 $\beta$ -estradiolului natural uman (1 mg de valerat de estradiol corespunde la 0,76 mg 17 $\beta$ -estradiolul). Acest estrogen diferă de estrogenii etinilestradiol sau mestranol utilizați în alte COC prin lipsa grupării etinil în poziția 17alfa.

Dienogest este un derivat al nortestosteronului, fără activitate androgenică și, mai degrabă, având o activitate antiandrogenică apreciată la aproximativ o treime din activitatea acetatului de ciproteronă.

Dienogest se leagă la receptorul uterin pentru progesteron cu doar 10% din afinitatea relativă a progesteronului. Deși are o afinitate scăzută la receptorul pentru progesteron, dienogest are un puternic efect progestativ *in vivo*. Activitatea androgenică, mineralocorticoidă și glucocorticoidă a dienogest *in vivo* nu este semnificativă.

Histologia endometrului a fost investigată într-un subgrup de femei (n=218) într-un studiu clinic după 20 de cicluri de tratament. Nu au fost observate rezultate anormale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### • Dienogest

#### Absorbție

Dienogest administrat pe cale orală se absoarbe rapid și aproape complet. Concentrațiile serice maxime de 90,5 ng/ml sunt atinse după aproximativ 1 oră de la administrarea pe cale orală a comprimatelor Qlaira care conțin 2 mg valerat de estradiol și 3 mg dienogest. Biodisponibilitatea este de aproximativ 91%. Farmacocinetica dienogest este proporțională cu doza în intervalul de dozaj de 1-8 mg.

Administrarea concomitentă de alimente nu are efect clinic relevant asupra vitezei și gradului de absorbție al dienogest.

#### Distribuție

O fracțiune relativ crescută de 10% a dienogest circulant este prezentă în formă liberă și aproximativ 90% este legat nespecific de albumină. Dienogest nu se leagă specific de proteinele de transport SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali) și CBG (globulina de legare a cortizolului). Volumul de distribuție la starea de echilibru ( $V_{d,ss}$ ) a dienogest este de 46 l după administrarea intravenoasă a 85  $\mu$ g  $^3$ H-dienogest.

#### Metabolizare

Dienogest este metabolizat aproape complet pe căile cunoscute ale metabolizării steroizilor (hidroxilare, conjugare), în special de CYP3A4. Metaboliții formați sunt în mare parte inactivi din punct de vedere endocrinologic și sunt eliminați foarte rapid și în consecință dienogest nemodificat în plasmă reprezintă fracțiunea dominantă, aproximativ 50% din compușii circulanți derivați din dienogest. Clearance-ul total în urma administrării intravenoase a  $^3$ H-dienogest a fost calculat ca fiind de 5,1 l/h.

## **Eliminare**

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a dienogest este de aproximativ 11 ore. Dienogest este excretat sub formă de metaboliți într-un raport de eliminare urinar/fecal de aproximativ 3:1 după administrarea pe cale orală a unei doze de 0,1 mg/kg. După administrarea pe cale orală, aproximativ 42% din doză se elimină în primele 24 ore și 63% într-un interval de 6 ore prin excreție renală. Un procent asociat de 86% din doză este excretat prin urină și materii fecale după 6 zile.

## **Parametrii la starea de echilibru**

Farmacocinetica dienogest nu este influențată de concentrațiile SHBG. Starea de echilibru este atinsă după aproximativ 3 zile de administrare a aceleiași doze de dienogest 3 mg în asociere cu valerat de estradiol 2 mg. Concentrațiile serice minime, maxime și medii ale dienogest la starea de echilibru sunt 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml și respectiv 33,7 ng/ml. S-a stabilit că raportul mediu de acumulare pentru ASC (0-24 ore) este 1,24.

- **Valerat de estradiol**

## **Absorbție**

Valerat de estradiol este absorbit complet după administrarea pe cale orală. Scindarea în estradiol și acid valeric are loc în timpul absorbției la nivelul mucoasei intestinale sau în timpul primului pasaj hepatic. Aceasta determină o creștere a concentrațiilor estradiolului și metaboliților săi estronă și estriol. Concentrațiile serice maxime de 70,6 pg/ml sunt atinse după 1,5-12 ore de la administrarea unui singur comprimat conținând estradiol 3 mg în ziua 1.

## **Metabolizare**

Acidul valeric este supus unei metabolizări foarte rapide. După administrare orală, aproximativ 3% din doză este biodisponibilă în mod direct sub formă de estradiol. Estradiolul este supus unui efect intens de prim pasaj și o parte importantă a dozei administrate este deja metabolizată la nivelul mucoasei gastrointestinale. Pe lângă metabolizarea presistemică la nivel hepatic, aproximativ 95% din doza administrată pe cale orală devine metabolizată înainte de a intra în circulația sistemică. Metaboliții principali sunt estronă, estronă sulfat și estronă glucuronid.

## **Distribuție**

În ser, 38% din estradiol este legat de SHBG, 60% de albumină și 2-3% circulă sub formă liberă. Estradiolul poate influența ușor concentrațiile serice ale SHBG într-un mod dependent de doză. În ziua a 21-a a ciclului de tratament, SHBG a fost de aproximativ 148% din valoarea bazală; până în ziua a 28-a (sfârșitul fazei placebo) a scăzut la aproximativ 141% din valoarea bazală. După administrarea intravenoasă s-a determinat un volum aparent de distribuție de aproximativ 1,2 l/kg.

## **Eliminare**

Timpul de înjumătățire plasmatică al estradiolului circulant este de aproximativ 90 minute. Cu toate acestea, situația este diferită după administrarea orală. Datorită acumulării în cantități mari de sulfați și glucuroconjuzați estrogenici, dar și a recirculației enterohepatice, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al estradiolului după administrarea orală reprezintă un parametru complex care este dependent de toate aceste procese și este cuprins într-un interval de 13-20 ore. Estradiolul și metaboliții acestuia sunt excretați în principal prin urină, aproximativ 10% fiind excretat prin scaun.

## **Parametrii la starea de echilibru**

Farmacocinetica estradiolului este influențată de concentrațiile SHBG. La femeile tinere, concentrațiile plasmatică măsurate de estradiol reprezintă un amestec de estradiol endogen și estradiol rezultat din Qlaira. În timpul fazei de tratament cu 2 mg valerat de estradiol și 3 mg dienogest, concentrațiile serice maxime și medii de estradiol la starea de echilibru sunt de 66,0 pg/ml și respectiv de 51,6 pg/ml. Pe întreaga perioadă a ciclului de 28 de zile, concentrațiile stabile minime de estradiol au fost menținute și s-au situat între 28,7 pg/ml și 64,7 pg/ml.

## **Grupe speciale de pacienți**

Proprietățile farmacocinetice ale Qlaira nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Un studiu de carcinogenitate cu dienogest la șoareci și un studiu mai restrâns la șobolani nu au arătat o creștere a tumorilor, cu toate acestea, este binecunoscut faptul că datorită acțiunii lor hormonale, steroizii sexuali pot provoca dezvoltarea anumitor tumori și țesuturi sensibile la hormoni.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Comprimate filmate active:

lactoză monohidrat  
amidon de porumb  
amidon de porumb pregelatinizat  
povidonă K25  
stearat de magneziu

hipromeloză tip 2910  
macrogol 6000  
talc  
dioxid de titan  
oxid roșu de fer (E172)  
și/sau  
oxid galben de fer (E172)

Comprimate filmate placebo (inactive):

Nucleu:

lactoză monohidrat  
amidon de porumb  
povidonă K25  
stearat de magneziu

Film:

hipromeloză tip 2910  
talc  
dioxid de titan

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioadă de valabilitate

5 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie tip portofel cu blister din PVC transparent /Al.

Prezentare:

Mărimile ambalajului:

1 x 28 comprimate filmate  
3 x 28 comprimate filmate  
6 x 28 comprimate filmate

Fiecare portofel (28 comprimate filmate) conține în următoarea ordine: 2 comprimate de culoare galben închis, 5 comprimate de culoare roșie, 17 comprimate de culoare galben deschis, 2 comprimate de culoare roșu închis și 2 comprimate de culoare albă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1,  
51373 Leverkusen, Germania

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6582/2014/01  
6582/2014/02  
6582/2014/03

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoire – Iunie 2014

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023