

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Qlaira filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert töfluspjald (28 filmuhúðaðar töflur) inniheldur í eftirfarandi röð:

2 dökkgular töflur sem hver inniheldur 3 mg estradíólvalerat

5 rauðar töflur sem hver inniheldur 2 mg estradíólvalerat og 2 mg dienogest

17 ljósgular töflur sem hver inniheldur 2 mg estradíólvalerat og 3 mg dienogest

2 dimmrauðar töflur sem hver inniheldur 1 mg estradíólvalerat

2 hvítar töflur sem innihalda engin virk efni

Hjálparefni með þekkta verkun: laktósa (ekki meira en 50 mg í hverri töflu)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Dökkgul filmuhúðuð tafla, kringlótt með tvíkúptum hliðum, merkt á annarri hliðinni með stöfunum „DD“ í hornréttum sexhyrningi.

Rauð filmuhúðuð tafla, kringlótt með tvíkúptum hliðum, merkt á annarri hliðinni með stöfunum „DJ“ í hornréttum sexhyrningi.

Ljósgul filmuhúðuð tafla, kringlótt með tvíkúptum hliðum, merkt á annarri hliðinni með stöfunum „DH“ í hornréttum sexhyrningi.

Dimmrauð filmuhúðuð tafla, kringlótt með tvíkúptum hliðum, merkt á annarri hliðinni með stöfunum „DN“ í hornréttum sexhyrningi.

Hvít filmuhúðuð tafla, kringlótt með tvíkúptum hliðum, merkt á annarri hliðinni með stöfunum „DT“ í hornréttum sexhyrningi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Getnaðarvörn til inntöku.

Til meðhöndlunar mikilla tíðablæðinga, sem ekki eru af líffærafræðilegum orsökum, hjá konum sem kjósa að nota getnaðarvörn til inntöku.

Við ákvörðun um að ávísa Qlaira skal taka tillit til núverandi áhættuþátta konunnar, einkum hvað varðar bláæðasegarek (VTE), og hvernig hættan á bláæðasegareki með Qlaira er samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf

Til inntöku

Skammtar

Hvernig taka skal Qlaira

Taka verður töflurnar á svipuðum tíma á hverjum degi, með dálitlum vökva ef þörf er á, í þeirri röð sem pakkningin sýnir. Taka þarf töflurnar á hverjum degi. Taka skal eina töflu á dag í 28 daga samfleytt. Byrja skal á næstu pakkningu daginn eftir að síðasta tafla hefur verið tekin af síðasta töfluspjaldi.

Tíðablæðingar hefjast að jafnaði þegar verið er að taka síðustu töflu á töfluspjaldi og er hugsanlega ekki lokið þegar byrjað er á næsta töfluspjaldi. Hjá sumum konum hefst blæðing eftir að búið er að taka fyrstu töflurnar af nýja töfluspjaldinu.

Hvernig byrjað er að taka Qlaira

- Ef ekki hefur verið notuð hormónagetnaðarvörn (síðasta mánuðinn),

Hefja skal töflutökuna á fyrsta degi tíðahringsins (þ.e. á fyrsta degi tíðablæðinga).

- Þegar skipt er af annarri tegund samsettra getnaðarvarna (samsettra getnaðarvarnartaflna, skeiðarhring eða plástri)

Konan á að byrja að taka Qlaira daginn eftir að hún tekur síðustu virku töfluna (síðasta taflan sem inniheldur virku efnin) af því samsetta getnaðarvarnarlyfi til inntöku sem var tekið áður.

Ef skeiðarhringur eða plástur var notaður á konan að hefja notkun Qlaira daginn sem hann var fjarlægður.

- Þegar skipt er frá meðferð sem einungis byggist á prógesteróni (mínipilla, stungulyf, lyf í vef) eða lykkju í leg sem inniheldur prógesterón (IUS)

Kona sem notar getnaðarvarnartöflur sem eingöngu innihalda prógesterón má skipta hvenær sem er (þær sem eru með ígræðslu í vef (vefjalyf) eða lykkju í legi geta skipt um daginn sem slíkt er fjarlægt, og þær sem fá sprautur skipta á þeim degi þegar til stendur að fá næstu innspýtingu) en í öllum tilfellum á að ráðleggja notkun getnaðarvarnar án hormóna, fyrstu **9 daga** töflutökunnar.

- Eftir fósturlát á fyrsta þriðjungi meðgöngu

Konan má byrja strax. Ef hún gerir það þarf hún ekki að nota aðrar aðferðir til getnaðarvarnar.

- Eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu

Varðandi konur með barni á brjósti, sjá kafla 4.6.

Ráðleggja ber konum að byrja á 21.-28. degi eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu. Ef byrjað er seinna ber að ráðleggja þessum konum að nota einnig getnaðarvörn án hormóna fyrstu **9 dagana**. Hafi þær þegar haft samfarir skal útiloka þungun áður en þær hefja notkun getnaðarvarnartaflna. Annars þurfa þær að bíða eftir næstu tíðablæðingum.

Viðbrögð þegar gleymst hefur að taka töflur

Ekki skiptir máli þó gleymist að taka (hvítar) lyfleysutöflur. Hins vegar á að farga þeim til að forðast að lengja bilið á milli þess sem virkar töflur eru teknar.

Eftirfarandi ráðleggingar eiga eingöngu við um virkar töflur sem hafa gleymst:

Þegar töku einstakrar töflu seinkar um **minna en 12 klst.** dregur það ekki úr getnaðarvörninni. Konu ber að taka töfluna strax og hún man eftir henni og að taka næstu töflu á venjulegum tíma.

Þegar töku einstakrar töflu seinkar um **meira en 12 klst.** getur það dregið úr getnaðarvörninni. Konan á að taka síðustu töfluna sem gleymdist strax og hún man eftir því, jafnvel þótt það þýði að hún **taki tvær töflur á sama tíma.** Síðan heldur hún áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma.

Eftir því á hvaða degi tíðhringsins tafla gleymist (sjá nánari upplýsingar á töflu hér á eftir) þarf að nota **auka getnaðarvörn** (t.d. getnaðarvörn án hormóna, svo sem smökk) í samræmi við eftirfarandi grundvallarreglur:

DAGUR	Litur Innihald estradíól- valerats (EV)/dienogests (DNG)	Grundvallarreglur sem fylgja skal ef <u>ein</u> tafla gleymist í meira en 12 klst.:
1 – 2	Dökkugular töflur (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">- Taka skal töfluna tafarlaust og næstu töflu á venjulegum tíma (jafnvel þótt það þýði að taka tvær töflur á sama degi)- Halda skal töflutöku áfram á eðlilegan hátt- Nota skal viðbótar getnaðarvörn næstu 9 daga
3 - 7	Rauðar töflur (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Ljósugular töflur (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Ljósugular töflur (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none">- Farga skal töfluspjaldinu og taka tafarlaust fyrstu töfluna á nýju töfluspjaldi- Halda skal töflutöku áfram á eðlilegan hátt- Nota skal viðbótar getnaðarvörn næstu 9 daga
25 – 26	Dimmrauðar töflur (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">- Taka skal töfluna sem gleymdist tafarlaut og næstu töflu á sama tíma og venjulega (jafnvel þó það þýði að taka þurfi tvær töflur á sama degi)- Engin þörf er á viðbótar getnaðarvörn
27-28	Hvítar töflur (Lyfleysa)	<ul style="list-style-type: none">- Farga skal töflunni sem gleymdist og halda töflutöku áfram eins og venjulega- Engin þörf er á viðbótar getnaðarvörn

Ekki skal taka fleiri en tvær töflur sama dag.

Ef kona hefur gleymt að byrja á nýju töfluspjaldi eða ef hún hefur gleymt töflum á dögum 3 -9 á töfluspjaldinu getur verið að hún sé þegar orðin þunguð (ef hún hefur haft kynmök á síðustu 7 dögum áður en taflan gleymdist). Eftir því sem fleiri töflur (af þeim sem innihalda virku innihaldsefni tvö á dögum 3 – 24) gleymast og eftir því sem töflurnar eru nær lyfleysutöflunum í röðinni, þeim mun meiri hættu er á þungun.

Ef kona hefur gleymt töflum og fær síðan ekki blæðingar í næsta venjulega töfluhléi, ber að íhuga möguleikann á þungun.

Viðbrögð við truflun í meltingarvegi

Alvarleg truflun í meltingarvegi (t.d. uppköst eða niðurgangur) getur valdið því að taflan frásogist ekki að fullu og gera þarf þá frekari ráðstafanir til getnaðarvarna.

Ef konan kastar upp innan 3-4 klukkustunda eftir að hafa tekið virka töflu, ber að taka nýja töflu strax og mögulegt er. Ef hægt er skal taka nýju töfluna innan 12 klukkustunda frá þeim tíma sem taflan er venjulega tekin. Ef meira en 12 klst. líða skal fara eftir þeim ráðum sem gefin eru í kafla 4.2.

„Viðbrögð þegar gleymst hefur að taka töflu“. Vilji konan ekki breyta út af venjulegri töfluáætlun, þarf hún að fá sér nauðsynlega(r) aukatöflu(r) úr annarri þynnupakkningu.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Börn og unglingar

Engar upplýsingar eru til um notkun hjá unglingum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Qlaira er ekki til notkunar eftir tíðahvörf.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Konur með alvarlega lifrarsjúkdóma mega ekki nota Qlaira. Sjá einnig kafla 4.3.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Notkun Qlaira hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega.

4.3 Frábendingar

Ekki skal nota samsettar hormónagetnaðarvarnir við eftirfarandi aðstæður Komi eitthvert þessara tilvika fram í fyrsta skipti þegar getnaðarvarnartöflur eru notaðar, ber að hætta töku þeirra strax.

- Bláæðasegarek (VTE) eða hætta á því
 - Segarek í bláæðum – bláæðasegarek (á segavarnarlyfjum) eða saga um slíkt (t.d. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegarek)
 - Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til bláæðasegareks, svo sem þol gegn virkjuðu C-próteini (APC-resistance), (þ.m.t. Factor V Leiden), andtrombín-III-skortur, skortur á C-próteini, skortur á S-próteini
 - Stór skurðaðgerð með langvarandi hreyfingarleysi (sjá kafla 4.4)
 - Mikil hætta á bláæðasegareki ef til staðar eru fleiri en einn áhættuþáttur (sjá kafla 4.4)
- Slagæðasegarek (ATE) eða hætta á því
 - Segarek í slagæðum – slagæðasegarek, saga um slagæðasegarek (t.d. hjartadrep) eða fyrirboði um slíkt (t.d. hjartaöng)
 - Æðasjúkdómur í heila – heilaslag (stroke), saga um heilaslag eða fyrirboði um slíkt (t.d. skammvinnt blóðþurrðarkast, TIA)
 - Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til slagæðasegareks, svo sem of mikið hómóstein í blóði (hyperhomocysteinaemia) og andfosfólípíðmótefni (mótefni andkardíólípíns (anticardiolipin-antibodies), lúpus andstorkuþáttur (lupus anticoagulant)).
 - Saga um mígreni með staðbundnum taugaeinkennum.
 - Mikil hætta á slagæðasegareki vegna fleiri en eins áhættuþátta (sjá kafla 4.4) eða ef til staðar er einn alvarlegur áhættuþáttur svo sem:
 - sykursýki með æðaeinkennum
 - alvarlegur háþrýstingur
 - alvarleg röskun lípópróteina í blóðinu

- Virkur, alvarlegur lifrarsjúkdómur, eða sjúkrasaga um slíkt ef lifrargildin eru ekki komin í eðlilegt horf.
- Lifraræxli (góðkynja eða illkynja) eða sjúkrasaga um slíkt
- Illkynja kynhormónaháður sjúkdómur eða grunur um slíkt (t.d. í kynfærum eða brjóstum).
- Blæðing frá leggöngum af óþekktum orsökum.
- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Varnaðarorð

Ef einhver eftirtalinna sjúkdóma eða áhættuþátta er fyrir hendi skal ræða við konuna um hvort Qlaira henti henni.

Við versnun eða fyrsta merki um eitthvert eftirtalið ástand eða áhættuþætti á konan að hafa samband við lækinn til þess að ákvarða hvort hætta skuli notkun Qlaira.

Ef grunur leikur á eða staðfest hefur verið að konan sé með bláæðasegarek eða slagæðasegarek, skal notkun samsettra hormónagetnaðarvarna hætt. Sé meðferð hafin með segavarnarlyfjum, skal hefja notkun annarrar viðeigandi getnaðarvarnar vegna fósturskemmandi áhrifa segarvarnarmedferðar (kúmarínlyfja).

Eftirfarandi varnaðarorð og varúðarráðstafanir eru einkum byggð á klínískum og faraldsfræðilegum gögnum varðandi samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda *etinylestradíól*.

- Æðakvillar

Hætta á bláæðasegareki (VTE)

Notkun allra samsettra hormónagetnaðarvarna eykur hættuna á bláæðasegareki (VTE) samanborið við enga notkun. **Lyf sem innihalda levónorgestrel, norgestimat eða noretisterón eru talin auka minnst hættu á bláæðasegareki. Takmörkuð gögn benda til þess að hætta á bláæðasegareki við notkun Qlaira sé á sama bili. Ákvörðunin um að nota hvaða lyf sem er (svo sem Qlaira) annað en það sem þekkt er að hafi minnstu hættu á bláæðasegareki skal aðeins tekin eftir að rætt hefur verið við konuna til að tryggja að hún skilji hættuna á bláæðasegareki við notkun samsettra hormónagetnaðarvarna, hvernig núverandi áhættuþættir hennar hafa áhrif á hættuna og að hættan á bláæðasegareki sé mest fyrsta ár fyrstu notkunar. Einnig liggja fyrir nokkrar vísbendingar um að hættan aukist ef notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar er hafin á ný eftir að notkun hefur verið hætt í a.m.k. 4 vikur.**

Af þeim konum sem nota ekki samsetta hormónagetnaðarvörn og eru ekki þungaðar munu u.þ.b. 2 af 10.000 fá bláæðasegarek á eins árs tímabili. Hins vegar getur hættan verið mun meiri hjá sumum konum, eftir því hvaða undirliggjandi áhættuþættir eru fyrir hendi (sjá hér að neðan).

Faraldsfræðilegar rannsóknir á konum sem nota lágskammta samsetta hormónagetnaðarvörn til inntöku (<50 µg etinylestradíól) hafa sýnt að af 10.000 konum muni u.þ.b. 6 til 12 fá bláæðasegarek á einu ári.

Talið er að af þeim 10.000 konum sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn sem innihalda levónorgestrel muni u.þ.b. 6¹ fá bláæðasegarek á einu ári.

Takmörkuð faraldsfræðileg gögn benda til þess að hætta á bláæðasegareki við notkun Qlaira sé á sama bili og hætta við notkun annarra samsettra hormónagetnaðarvarna, þ.m.t samsettra hormónagetnaðarvarna sem innihalda levónorgestrel.

¹ Meðaltalsgildi á bilinu 5-7 fyrir hver 10.000 kvenár, byggt á hlutfallslegri áhættu fyrir notendur samsettra hormónagetnaðarvarna sem innihalda levónorgestrel saman borið við 2,3-3,6 fyrir konur sem ekki nota slík lyf

Þessi fjöldi tilfella bláæðasegareks á ári með lágskammta samsettum getnaðarvarnartöflum er minni en sá fjöldi sem búist er við hjá konum á meðgöngu eða rétt eftir barnsburð.

Bláæðasegarek getur reynst banvænt í 1-2% tilfella.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um segamyndun í öðrum æðum hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn, t.d. bláæðum eða slagæðum í lifur, garnahengi, nýrum, heila eða sjónu hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn.

Áhættuþættir bláæðasegareks

Hættan á fylgikvillum tengdum bláæðasegareki hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn kann að aukast verulega hjá konu með aðra áhættuþætti, einkum ef þeir eru margir (sjá töflu).

Ekki má nota Qlaira ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt sem setur hana í mikla hættu á segamyndun í bláæðum (sjá kafla 4.3). Ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta. Í slíku tilviki skal meta heildarhættu á bláæðasegareki. Ef mat á ávinningi og áhættu er talið neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Tafla: Áhættuþættir bláæðasegareks (VTE)

Áhættuþáttur	Athugasemd
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m ²)	Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðli. Einkum mikilvægt að hafa í huga ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi.
Langvarandi hreyfingarleysi, stór skurðaðgerð, hvaða skurðaðgerð sem er á fótleggjum eða grindarholi, taugaskurðaðgerð eða alvarlegir áverkar Athugið: tímabundið hreyfingarleysi, svo sem flugferð >4 klst., getur einnig verið áhættuþáttur bláæðasegareks, einkum hjá konum með aðra áhættuþætti	Við slíkar aðstæður er ráðlegt að hætta notkun pillu (minnst fjórum vikum fyrir valbundna skurðaðgerð og að hefja hana ekki á ný fyrr en tveimur vikum eftir að fullri hreyfingu er náð. Nota skal aðra tegund af getnaðarvörn til þess að forðast óæskilega þungun. Íhuga skal segavarnarmedferð ef notkun Qlaira hefur ekki verið hætt fyrir fram.
Fjölskyldusaga (bláæðasegarek einhvern tímann hjá systkini eða foreldri, einkum við tiltölulega ungan aldur t.d. fyrir 50 ára aldur).	Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal konunni vísað til ráðgjafar hjá sérfræðingi áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er.
Annað sjúkdómsástand tengt bláæðasegareki (VTE)	Krabbamein, rauðir úlfar, blóðlýsupvageitrunarheilkenni, langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga) og sigðkornasjúkdómur
Hækkandi aldur	Einkum yfir 35 ára aldur

Ekki liggur fyrir samdóma álit um það hvort æðahnútar og grunn segabláæðabólga hafi hlutverki að gegna við myndun eða versnun segamyndunar í bláæðum.

Íhuga verður aukna hættu á segareki á meðgöngu, og einkum á fyrstu 6 vikum eftir fæðingu (sjá upplýsingarnar í kafla 4.6 „Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf“).

Einkenni bláæðasegareks (segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegarek)

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um segamyndun í djúpum bláæðum (DVT) geta verið:

- þroti í öðrum fótlegg og/eða fæti eða eftir æð á fótlegg;
- verkur eða eymsli í fótlegg sem hugsanlega koma aðeins fram þegar staðið er eða gengið,
- aukinn hitatilfinning í fótlegg; roði eða litabreyting í húð á fótlegg.

Einkenni um lungnasegarek (PE) geta verið:

- skyndileg og óútskýrð andnað eða ör andardráttur;
- skyndilegur hósti sem kann að hafa í för með sér blóðhósta;
- nístandi brjóstverkur;
- svimi eða sundl;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Sum þessara einkenna (t.d. „andnað“, „hósti“) eru ósértæk og kynnu að verða mistúlkuð sem almennari eða minna hættuleg tilvik (t.d. sýkingar í öndunarvegi).

Önnur einkenni um stíflu í bláæðum geta verið: skyndilegur verkur, þroti og örlítill blámi á útlím. Ef stíflan kemur fram í auga geta einkennin verið allt frá þokusýn án verkja sem getur þróast yfir í sjóntap. Stundum getur sjóntapið orðið nærri fyrirvaralaust.

Hætta á slagæðasegareki (ATE)

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa tengt notkun samsettra hormónagetnaðarvarna við aukna hættu á slagæðasegareki (hjartadrep) eða heilablóðfalli (cerebrovascular accident) (t.d. skammvinnu blóðþurrðarkasti, slagi). Tilfelli slagæðasegareks geta verið banvæn.

Áhættuþættir fyrir slagæðasegarek (ATE)

Hættan á fylgikvillum tengdum slagæðasegareki eða heilablóðfalli (cerebrovascular accident) hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn eykst hjá konum með aðra áhættuþætti (sjá töflu). Ekki má nota Qlaira ef kona hefur einn alvarlegan eða fleiri en einn áhættuþátt sem setja hana í aukna hættu á að fá slagæðasegarek (sjá kafla 4.3). Ef kona hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta. Í slíku tilviki skal hafa í huga heildaráhættu hennar. Ef mat á ávinningi og áhættu reynist neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Tafla: Áhættuþættir slagæðasegareks (ATE)

Áhættuþáttur	Athugasemd
Hækkandi aldur	Einkum yfir 35 ára aldur
Reykingar	Ráðleggja skal konum að reykja ekki ef þær vilja nota samsetta hormónagetnaðarvörn. Konum eldri en 35 ára, sem halda áfram að reykja, er eindregið ráðlagt að nota aðra tegund af getnaðarvörn.
Háþrýstingur	
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m ²)	Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðli. Einkum mikilvægt að hafa í huga hjá konum ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi.
Fjölskyldusaga (slagæðasegarek einhvern tímann hjá systkini eða foreldri, einkum við tiltölulega ungan aldur, t.d. fyrir 50 ára aldur).	Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal konunni vísað til ráðgjafar hjá sérfræðingi áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er.

Mígreini	Aukning á tíðni eða alvarleika mígrenis meðan á notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar stendur (sem getur verið fyrirboði heilablóðfalls (cerebrovascular event)) getur verið ástæða til þess að hætta notkun tafarlaust
Annað sjúkdómsástand tengt meintilvikum í æðum	Sykursýki, of mikið hómósysteín í blóði, lokusjúkdómur í hjarta og gáttatif, röskun á fitupróteínum í blóði og rauðir úlfar.

Einkenni slagæðasegareks(ATE)

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um heilablóðfall (cerebrovascular accident) geta verið:

- skyndilegur dofi eða slappleiki í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum öðrum megin í líkamanum;
- skyndilegir erfiðleikar við gang, sundl, jafnvægis- eða samhæfingartruflanir;
- skyndilegt ringlun, erfiðleikar við tal eða skilning;
- skyndilegir erfiðleikar tengdir sjón á öðru eða báðum augum;
- skyndilegur, alvarlegur eða langvarandi höfuðverk án þekktrar ástæðu;
- meðvitundarleysi eða yfirlið með eða án krampa.

Skammtímaeinkenni gefa til kynna að um skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) sé að ræða.

Einkenni um hjartadrep geta m.a. verið:

- verkur, óþægindi, þrýstingur, þyngsli, tilfinning um herping eða þrengsli fyrir brjósti, í handleggjum eða undir bringubeini;
- óþægindi sem leiða út í bak, kjálka, háls, handlegg, kvið;
- seddutilfinningu, meltingarónot eða köfnunartilfinning;
- aukin svitamyndun, ógleði, uppköst eða sundl;
- mikið máttleysi, kvíði eða andnaud;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Æxli

Í nokkrum faraldsfræðilegum rannsóknum hefur verið greint frá aukinni hættu á leghálskrabbameini við langtímanotkun samsettra getnaðarvarnartaflna (> 5 ár), en enn er ágreiningur um að hve miklu leyti þessi niðurstaða sé háð kynhegðun og öðrum þáttum eins og vörtuveiru (HPV).

Frumgreining á 54 faraldsfræðilegum rannsóknum sýndi eilítla aukningu á hlutfallshættu (RR = 1,24) á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum sem nota samsettar getnaðarvarnarpillur (COC) í dag. Þessi aukna hættu minnkar stig af stigi á 10 árum eftir að notkun samsettra getnaðarvarnarpillna (COC) er hætt. Vegna þess að brjóstakrabbamein er sjaldgæft hjá konum undir 40 ára aldri er aukningin á fjölda greindra tilfella brjóstakrabbameins hjá þeim sem nú nota samsettar getnaðarvarnarpillur, eða hafa notað þær nýlega, lítil samanborðið við hættuna á að fá brjóstakrabbamein einhvern tíma á ævinni.

Úr þessum rannsóknum fást ekki sannanir um orsakasamband. Sú aukna hættu sem sást getur stafað af fyrri greiningu á brjóstakrabbameini hjá þeim sem nota samsettar getnaðarvarnartöflur, líffræðilegri verkun taflanna eða báðum þessum atriðum samanlagt. Í þeim tilvikum þar sem brjóstakrabbamein greindist hjá þeim sem höfðu einhvern tíma notað samsettar getnaðarvarnartöflur var sjúkdómurinn ekki eins langt genginn klínískt og í þeim tilvikum þar sem brjóstakrabbamein greindist hjá þeim sem höfðu aldrei notað getnaðarvarnartöflur.

Það er mjög sjaldgæft, en fram hafa komið góðkynja lifraræxli hjá notendum samsettra getnaðarvarnarpillna og jafnvel enn sjaldgæfari eru illkynja lifraræxli. Í örfáum tilvikum hafa þessi æxli leitt til lífshættulegra blæðinga í kviðarholi. Hafa ber lifraræxli í huga við mismunagreiningu þegar fram koma miklir verkir í efri hluta kviðarhols, við lifrarstækkun eða merki um blæðingu í kviðarholi hjá konum sem taka samsettar getnaðarvarnartöflur.

Lifrabólga C

Í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með ombítasvíri/parítaprevíri/rítónavíri með og án dasabúvírs gegn lifrabólgu C veiru (HCV), reyndist ALAT hækkun sem nam meira en 5-földum eðlilegum efri mörkum (ULN) marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínylestradíól, eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki, einnig hjá sjúklingum sem fengu meðferð með glecaprevíri/píbrentasvíri, kom fram hækkun á ALAT hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínylestradíól, eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir. Hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu estrógen önnur en etínylestradíól, svo sem estradíól, kom fram hækkun á ALAT sem var svipuð og hjá konum sem ekki fengu neitt estrógen. Hins vegar, vegna takmarkaðs fjölda kvenna sem nota þessi estrógen, ber að gæta varúðar við samhliða notkun með samsettri lyfjameðferð með ombítasvíri/parítaprevíri/rítónavíri með og án dasabúvírs og einnig meðferðaráætlun með glecaprevíri/píbrentasvíri. Sjá kafla 4.5.

Aðrir sjúkdómar

Konur með of mikið af þríglýseríðum í blóði, eða fjölskyldusögu um slíkt, geta verið í aukinni hættu á að fá brisbólgu þegar þær taka samsettar getnaðarvarnartöflur.

Þótt greint hafi verið frá lítilsháttar blóðþrýstingshækkun hjá mörgum konum sem taka samsettar getnaðarvarnartöflur er blóðþrýstingshækkun sem hefur klíníska þýðingu mjög sjaldgæf. Ef stöðugur háþrýstingur sem telst hafa klíníska þýðingu kemur hins vegar fram meðan á notkun samsettra getnaðarvarnartaflna stendur er æskilegt að lækurinn stöðvi notkun getnaðarvarnartaflnanna og meðhöndli háþrýstinginn. Eftir því sem við á má hefja notkun getnaðarvarnartaflnanna þegar blóðþrýstingur hefur náð eðlilegum gildum með blóðþrýstingslækkandi meðferð.

Greint hefur verið frá að eftirfarandi sjúkdómseinkenni geti komið fram eða versnað bæði á meðgöngu og við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna en staðfesting á tengslum við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna er ófullnægjandi: Gula og/eða kláði í tengslum við gallteppu; gallsteinamyndun, porfýría; rauðir úlfar; blóðlýsubvageitrunarheilkenni (hemolytic uremic syndrome); rykkjadans (Sydenham's chorea); meðgöngublöðrubóla; heyrnartap vegna kólnunar í miðeyra.

Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að arfgengur og áunninn ofnæmisjúgur kemur fram eða versnar.

Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstarfsemi geta gert það að verkum að nauðsynlegt sé að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna þar til lifrargildin eru komin í eðlilegt horf.

Við endurtekna gallteppugulu og/eða kláða sem tengist gallteppu, sem gerði fyrst vart við sig á meðgöngu eða við fyrri notkun kynhormóna, verður að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna.

Þótt samsettar getnaðarvarnartöflur geti haft áhrif á insúlínæmi í útæðum og sykurlól, er ekkert sem bendir til þess að nauðsynlegt sé að breyta meðferðarskömmum hjá sykursýkissjúklingum sem nota lágskammta samsettar getnaðarvarnartöflur (sem innihalda <0,05 mg etínylestradíól).

Þó á að fylgjast vel með konum sem hafa sykursýki og taka samsettar getnaðarvarnartöflur, einkum í upphafi notkunar.

Greint hefur verið frá versnun þunglyndis, flogaveiki, Crohns sjúkdóms og sáraristilbólgu við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna.

Dapurleiki og þunglyndi eru vel þekktar aukaverkanir við notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8). Þunglyndi getur verið alvarlegt og er vel þekktur áhættuþáttur fyrir sjálfsvígshæðun og sjálfsvígi. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef þær finna fyrir skapbreytingum og einkennum um þunglyndi, þ.m.t. stuttu eftir að meðferð er hafin.

Þungunarfreknur (chloasma gravidum) geta stundum komið fram, einkum hjá konum með sögu um slíkt á meðgöngu tíma. Konur með tilhneigingu til þungunarfrekna ættu að forðast sólarljós eða útfjólubláa geislun á meðan þær taka samsettar getnaðarvarnartöflur.

Estrogen geta valdið vökvasöfnun og því á að fylgjast sérstaklega með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með sjúklingum með nýrnabilun, vegna þess að gildi óbundins estrógens getur hækkað við notkun Qlaira.

Þetta lyf inniheldur ekki meira en 50 mg af laktósa í hverri töflur. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Læknisskoðun/-viðtal

Áður en notkun Qlaira er hafin eða hafin að nýju skal skrá nákvæma sjúkrasögu (þar með talið fjölskyldusögu) og útiloka þarf þungun.

Mæla skal blóðþrýsting og framkvæma læknisskoðun á grundvelli frábendinga (sjá kafla 4.3) og varnaðarorðum (sjá kafla 4.4). Mikilvægt er að vekja athygli konunnar á upplýsingum um segamyndun í bláæðum og slagæðum, þar með talið áhættu af notkun Qlaira samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir, einkennum bláæða- og slagæðasegareks, þekktum áhættuþáttum og hvað beri að gera ef grunur leikur á um segamyndun.

Einnig skal segja konunni að lesa vandlega fylgiseðilinn og fylgja gefnum ráðleggingum. Tíðni og eðli skoðana skal byggja á viðteknum meðferðarleiðbeiningum og sniðið að þörfum hvernar konu fyrir sig.

Konum skal bent á að hormónagetnaðarvarnir veita ekki vörn gegn HIV smiti (AIDS/alnæmi) eða öðrum kynsjúkdómum.

Minni verkun

Verkun samsettra getnaðarvarnartaflna getur t.d. minnkað við eftirfarandi kringumstæður: ef virkar töflur gleymast (kafla 4.2), við raskanir á meltingu (kafla 4.2) meðan á töku virkra taflna stendur eða ef önnur lyf eru tekin samhliða (kafla 4.5).

Stjórnun tíðahrings

Við notkun allra samsettra getnaðarvarnartaflna geta blæðingar orðið óreglulegar (blettablæðingar eða milliblæðingar), einkum fyrstu mánuðina. Þannig er ekki ástæða til að meta slíkar blæðingar fyrr en eftir u.þ.b. þriggja tíðahringja aðlögunartíma.

Byggt á dagbókum sjúklinga úr klínískum tilraunum, er hlutfall kvenna sem fengu milliblæðingar og notuðu Qlaira, 10-18%.

Notendur Qlaira geta fengið tíðateppu án þess að um þungun sé að ræða. Byggt á dagbókum sjúklinga verða ekki tíðablæðingar í um 15% tíðahringja.

Hafi kona tekið Qlaira eins og mælt er fyrir um í kafla 4.2 er ólíklegt að hún sé þunguð.

Hafi hún aftur á móti ekki tekið Qlaira samkvæmt þessum fyrirmælum áður en hún missti fyrst úr blæðingar eða ef næstu blæðingar láta einnig á sér standa, skal útiloka að um þungun sé að ræða áður en hún heldur áfram að nota Qlaira.

Ef óregla á blæðingum heldur áfram eða kemur fram eftir reglulega tíðahringi, skal íhuga hvort eitthvað annað en hormón geti verið ástæðan, og gera þarf viðeigandi ráðstafanir varðandi greiningu til að útiloka að um illkynja sjúkdóm sé að ræða eða þungun. Það gæti þýtt útskröpun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Athugið: Lesa skal upplýsingar um lyf sem gefin eru samhliða til að kynna sér hugsanlegar milliverkanir.

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi milliverkunum í birtum rannsóknum og eiga þær við samsettar getnaðarvarnatöflur almennt eða þær komu fram í klínískum rannsóknum með Qlaira.

- **Áhrif annarra lyfja á Qlaira**

Milliverkanir geta komið fram við lyf sem virkja lifrarenslím (microsomal enzymes), sem getur valdið aukinni úthreinsun kynhormóna og þannig leitt til milliblæðinga og/eða dregið úr getnaðarvörn.

Viðbrögð

Vart getur orðið við ensímvirkjun eftir nokkurra daga meðferð. Hámarks ensímvirkjun sést yfirleitt innan nokkurra vikna. Virkjunin getur haldist í u.þ.b. 4 vikur eftir að meðferð er hætt.

Skammtímameðferð

Konur sem eru í meðferð með lyfjum sem virkja lifrarenslím eiga að nota getnaðarvörn án hormóna eða aðra getnaðarvörn tímabundið, auk samsettu getnaðarvarnartaflnanna. Nota þarf getnaðarvörn án hormóna allan tímann meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og í 28 daga eftir að henni lýkur. Ef meðferðin stendur lengur en virku getnaðarvarnatöflurnar í pakkanum endast á að farga lyfleysutöflunum og byrja að nota getnaðarvarnatöflur úr næsta pakka.

Langtímameðferð

Konum sem eru í langtímameðferð með lyfjum sem innihalda virk efni sem virkja lifrarenslím er ráðlagt að nota aðra örugga getnaðarvörn án hormóna.

Efni sem auka úthreinsun samsettra getnaðarvarnartaflna (skert virkni getnaðarvarnartaflna vegna ensímörvunar), t.d.:

Barbitúröt, carbamazepín, fenýtóín, prímídón, rifampicín og HIV lyfin rítonavír, nevirapín og efavírenz, hugsanlega einnig felbamat, gríseófulvín, oxcarbazepín, tópiramat og lyf sem innihalda jóhannesarjurt (hypericum perforatum).

Áhrif sterka cytókróm P450 virkjans (CYP) rifampicíns leiddi til marktækrar lækkunar á þéttni við stöðugt ástand og altækrar útsetningar fyrir dienogesti og estradíóli í klínískri rannsókn. Altæk útsetning við stöðugt ástand, mæld með AUC(0-24klst.), minnkaði um 83% fyrir dienogest og 44% fyrir estradíól.

Efni sem hafa mismunandi áhrif á úthreinsun samsettra getnaðarvarnartaflna:

Margar samsetningar HIV-próteasahemla og bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), þ.m.t. samsetningar sem innihalda lyf gegn lifrabólgu C, geta aukið eða minnkað þéttni estrógens eða prógestína í plasma þegar þau eru notuð samtímis samsettum getnaðarvarnatöflum. Heildaráhrif þessara breytinga geta í sumum tilfellum haft klíníska þýðingu.

Því þarf að lesa upplýsingar um þau lyf við HIV og lifrabólgu C sem notuð eru samtímis, til að koma auga á hugsanlegar milliverkanir og tengdar ráðleggingar. Ef vafi leikur á, þurfa konur sem fá meðferð með próteasahemlum eða bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð að nota getnaðarvörn án hormóna auk getnaðarvarnartaflnanna.

Efni sem draga úr úthreinsun samsettra hormónagetnaðarvarna (ensímhemlar):

Dienogest er hvarfefni fyrir CYP3A4.

Klínískt mikilvægi hugsanlegra milliverkana við ensímhemla er enn óþekkt.

Samhliða gjöf öflugra CYP3A4 hemla getur aukið plasmabéttni estrógensins, prógestínsins eða beggja efna.

Samhliðagjöf öfluga CYP3A4 hemilsins ketókónazóls olli 2,9 faldri aukningu AUC (0-24klst) fyrir dienogest og 1,6 faldri aukningu AUC(0-24klst) fyrir estradíól við stöðugt ástand. Samhliða gjöf miðlungi öfluga hemilsins erytromycíns olli 1,6 faldri aukningu AUC (0-24klst) fyrir dienogest og 1,3 faldri aukningu AUC (0-24klst) fyrir estradíól við stöðugt ástand.

- **Áhrif Qlaira á önnur lyf**

Getnaðarvarnartöflur geta hugsanlega haft áhrif á umbrot tiltekinna virkra efna. Því getur þéttni í plasma og vef annað hvort aukist (t.d. ciklósporín) eða minnkað (t.d. lamótrigin).

Lyfjahlöf nífedipíns urðu ekki fyrir áhrifum við samtímis gjöf 2 mg dienogests + 0,03 mg etinylestradíóls og staðfestu þar með niðurstöður *in vitro* rannsóknar sem benti til þess að hömlun CYP ensíma af völdum Qlaira er ólíkleg við læknisfræðilega skammta.

- **Aðrar milliverkanir**

Í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með ombítasvíri/parítaprevíri/rítónavíri með og án dasabúvírs gegn lifrabólgu C veiru (HCV), reyndist ALAT hækkun sem nam meira en 5-földum eðlilegum efri mörkum (ULN) marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etinylestradíól, eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir. Hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu estrógen önnur en etinylestradíól, svo sem estradíól, kom fram hækkun á ALAT sem var svipuð og hjá konum sem ekki fengu neitt estrógen. Hins vegar, vegna takmarkaðs fjölda kvenna sem nota þessi estrógen, ber að gæta varúðar við samhliða notkun með samsettri lyfjameðferð með ombítasvíri/parítaprevíri/rítónavíri með og án dasabúvírs og einnig meðferðaráætlun með glecaprevíri/pílbrentasvíri (sjá kafla 4.4).

Rannsóknarstofupróf

Notkun getnaðarvarnarhormóna getur haft áhrif á niðurstöður sumra rannsóknarstofuprófa, þar með taldar lífefnafræðilegar viðmiðanir fyrir lifrar-, skjaldkirtils-, nýrnahettu- og nýrnastarfsemi, plasmagildi (flutnings)-próteina í plasma, t.d. barksterabindandi glóbúlín og lípið-/fitupróteinapætti, viðmiðana fyrir kolvetnisumbrot, storknun og fibrínsundrun. Yfirleitt eru breyttu gildin þó innan eðlilegra vikmarka.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki skal taka Qlaira á meðgöngu.

Ef þungun á sér stað meðan á töku Qlaira stendur verður að hætta töku lyfsins. Víðtækar faraldsfræðilegar rannsóknir á samsettum getnaðarvarnartöflum sem innihalda etinylestradíól hafa hins vegar hvorki sýnt fram á aukna hættu á fæðingargöllum hjá börnum kvenna sem tóku samsettar getnaðarvarnartöflur fyrir þungunina né vansköpun er samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku voru, fyrir vangá, teknar inn á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Hafa skal í huga aukna hættu á bláæðasegareki þegar notkun Qlaira er hafin á ný á tímabilinu eftir fæðingu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Brjóstagjöf

Samsettar getnaðarvarnartöflur geta haft áhrif á mjólkurmyndun vegna þess að þær geta dregið úr magni og breytt samsetningu brjóstamjólkur. Því er almennt ekki mælt með því að samsettar getnaðarvarnartöflur séu notaðar fyrr en kona er alveg hætt að gefa barni brjóst. Hormón til getnaðarvarna og/eða umbrotsefni þeirra geta skilist út í brjóstamjólki í litlu magni. Það magn getur haft áhrif á barnið.

Frjósemi

Qlaira er ætluð sem getnaðarvörn. Upplýsingar varðandi frjósemi eftir notkun Qlaira má sjá í kafla 5.1.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla hafa komið fram hjá notendum samsettra getnaðarvarnataflna.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um við notkun Qlaira til getnaðarvarna eða til meðferðar við miklum tíðablæðingum sem ekki eiga sér líffærafræðilegar orsakir hjá konum sem kjósa að nota getnaðarvarnartöflur eru þrymlabólur, óþægindi í brjóstum, höfuðverkur, milliblæðingar, ógleði og þyngdaraukning.

Alvarlegar aukaverkanir eru segarek í slagæðum eða bláæðum, sem fjallað er um í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér á eftir koma fram aukaverkanir samkvæmt MedDRA líffæraflokkun (MedDRA SOCs). Skráðir voru mest viðeigandi MedDRA flokkar (útgáfa 12,0) til að lýsa ákveðnum aukaverkunum. Samheiti og tengdir kvillar eru ekki skráðir en taka á tillit til þeirra sem áður.

Tíðnin er byggð á gögnum úr klínískum rannsóknum. Aukaverkanirnar voru skráðar í fimm fasa III klínískum rannsóknum (N = 2.266 konur sem áttu þungun á hættu, N = 264 konur með tíðaröskun (dysfunctional uterine bleeding), sem ekki er af líffærafræðilegum orsökum, sem kjósa að nota getnaðarvörn til inntöku) og teljast í það minnsta standa hugsanlega í orsakasamhengi við notkun Qlaira. Allar aukaverkanir sem skráðar eru í flokknum „mjög sjaldgæfar“ komu fyrir hjá 1 til 2 sjálfboðaliðum sem gefur <0,1%.

N = 2.530 konur (100,0%)

Flokkun eftir líffærum	Algengar (≥ 1/100 til 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sveppasýking Sveppasýking í sköpum og leggöngum ¹ Sýking í leggöngum	Candidasýking Áblástur Bólgusjúkdómur í grindarholi (Pelvic inflammatory disease) Váfumygluheilkeni í augum (Presumed ocular histoplasmosis syndrome) Litbrigðamygla Þvagfærasýking Leggangabólga af völdum baktería
Efnaskipti og næring		Aukin matarlyst	Vökvasöfnun Hækkun þríglyseríða í blóði

Flokkun eftir líffærum	Algengar (≥ 1/100 til 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)**
Geðræn vandamál		Þunglyndi/Þungt skap Tilfinningaröskun ² Svefnleysi Minnkuð kynhvöt ³ Geðröskun Skapsveiflur ⁴	Árásargirni Kvíði Vanlíðan Aukin kynhvöt Taugaveiklun Martraðir Óróleiki Svefntruflanir Streita
Taugakerfi	Höfuðverkur ⁵	Sundl Mígreini ⁶	Athyglustruflanir Náladofi (paraesthesia) Svimi
Augu			Óþol gegn sjónlinsum Augnþurrkur Bólga í augum
Hjarta			Hjartaáfall Hjartsláttarónot
Æðar		Hitakóf Háþrýstingur	Blæðandi æðahnútar Bláæðasegarek Slagæðasegarek Lágþrýstingur Yfirborðsbláæðabólga Æðaverkur
Meltingarfæri	Kviðverkur ⁷ Ógleði	Niðurgangur Uppköst	Hægðatregða Munnþurrkur Meltingartruflanir Bakflæðissjúkdómur
Lifur og gall		Hækkun á lifrarendímum ⁸	Góðkynja æxli í lifur Langvinn gallblöðrubólga
Húð og undirhúð	Þrymlabólur ⁹	Hárlos Ofsvitnun Klái ¹⁰ Útbrot ¹¹	Ofnæmisútbrot í húð ¹² Þungunarfrennur Húðbólga Óeðlilegur hárvöxtur Ofhæring Húðskæning Röskun á húðlit Flasa Húðkvilli ¹³
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampi	Bakverkur Verkur í kjálka Þyngslatilfinning
Nýru og þvaggfæri			Verkur í þvagrás
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa Óþægindi í brjóstum ¹⁴ Tíðaþrautir Milliblaðingar ¹⁵	Brjóstastækkun ¹⁶ Bandvefshnútar í brjóstum Frumubreytingar í leghálsi Tíðaröskun Sársauki við samfarir Belgmein í brjósti Asatíðir Tíðatruflanir Blöðrur á eggjastokkum Móðurlífsverkir	Óeðlilegar blæðingar Góðkynja æxli í brjósti Staðbundið krabbamein í brjósti Belgmein í brjósti Útferð úr brjóstum Sepi á leghálsi Roði á leghálsi Blæðing við samfarir Mjólkurseyting Útferð úr leggöngum Minnkun tíðablæðinga

Flokkun eftir líffærum	Algengar (≥ 1/100 til 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)**
		Fyrirtíðaspenna Hnútur í legi Krampar í legi Blæðingar úr legi/leggöngum, þar með taldar blettablæðingar ¹⁷ Útferð úr leggöngum Þurrkur í leggöngum og sköpum	Seinkun tíðablæðinga Rofin blaðra á eggjastokkum Óþefur úr leggöngum Sviði í leggöngum og sköpum Óþægindi í leggöngum og sköpum
Blóð og eitlar			Bólgur eitlar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Astmi Mæði Blóðnasir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Erting Bjúgur ¹⁸	Brjóstverkur Slappleiki Hiti
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning	Þyngdartap Breytingar á blóðþrýstingi ¹⁹	Óeðlilegt leghálsstrok

¹ þar með talin sveppasýking í sköpum eða leggöngum og greining sveppasýkingar í sýni úr leghálsi

² þar með talinn grátur og geðsveiflur

³ þar með talinn skortur á kynhvöt

⁴ þar með taldar geðbreytingar og geðsveiflur

⁵ þar með talinn spennuhöfuðverkur og skútahöfuðverkur (sinus headache)

⁶ þar með talið mígreni með fyrirboða og mígreni án fyrirboða

⁷ þar með talið þaninn kviður og verkur í efri eða neðri hluta kviðarhols

⁸ þar með talin hækkun alanín amínótransferasa, aspartat amínótransferasa og gamma-glútamýltransferasa

⁹ þar með taldar graftarbólur

¹⁰ þar með talinn kláði almennt og kláði með útbrotum

¹¹ þar með talin útbrot sem ekki eru upphækkuð

¹² þar með talin ofnæmisútbrot og ofsakláði

¹³ þar með herpingur í húð

¹⁴ þar með talinn brjóstverkur, eymsli í brjóstum, geirvörtukvilli og verkur í geirvörtu

¹⁵ þar með taldar óreglulegar tíðir

¹⁶ þar með talin bólga í brjóstum

¹⁷ þar með talin blæðing úr leggöngum, kynfærum eða legi

¹⁸ þar með talinn útlægur bjúgur

¹⁹ þar með talinn hækkadur og lækkaður blóðþrýstingur

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í ljós hefur komið aukin hætta á segamyndun og segareki í slagæðum og bláæðum, þar með talið hjartadrepni, heilaslagi, skammvinnum blóðþurrðarköstum, segamyndun í bláæðum og lungnasegareki, hjá konum sem nota samsettar hormónagetnaðarvarnir, sem er nánar lýst í kafla 4.4.

Samantekt úr dagbókum sjúklinga á tíðateppu og milliblæðingum eru í kafla 4.4 ‘Stjórnun tíðahrings’.

Greint hefur verið frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum hjá konum sem taka getnaðarvarnartöflur og fjallað er um þær í kafla 4.4 „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“:

Æxli

- Tíðni greiningar á brjóstakrabbameini eykst mjög lítillega hjá notendum samsettra getnaðarvarnartaflna. Vegna þess að brjóstakrabbamein er sjaldgæft hjá konum undir 40 ára aldri er aukning á fjölda lítil miðað við heildaráhættu á brjóstakrabbameini. Orsakatengsl við samsettar getnaðarvarnartöflur eru óþekkt. Frekari upplýsingar eru í kafla 4.3 og 4.4.
- Æxli í lifur

Aðrir kvillar

- Hnútarós (Erythema nodosum), regnbogaroðasótt
- Seyting úr brjóstum
- Háþrýstingur
- Tilvist eða versnun einkenna, sem gætu tengst notkun getnaðarvarnartaflna án þess að það sé staðfest: Crohns sjúkdómur, sáraristilbólga, flogaveiki, mígreni, vöðvahnútar í legi, porfýría, rauðir úlfar, meðgöngublöðrubóla, rykkjadans (Sydenhams chorea), blóðlýsupvageitrunarheilkenni, gallstíflugula
- Hjá konum með arfgengan ofnæmisbjúg (angioedema), geta utanaðkomandi estrógen valdið því að sjúkdómur kemur fram eða versnar
- Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstarfsemi geta gert það að verkum að nauðsynlegt sé að hætta notkun hormónagetnaðarvarnartaflna þar til lifrargildin eru komin í eðlilegt horf.
- Þungunarfrekur
- Ofnæmi (þ.m.t. einkenni svo sem útbrot og ofsakláði)

Milliverkanir

Milliblæðingar og/eða að getnaðarvörn bregst getur orðið vegna milliverkana getnaðarvarnartaflna við önnur lyf (lyf sem örva lifrarendím) (sjá kafla 4.5).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið tilkynnt um alvarleg skaðleg áhrif af völdum ofskömmunar. Eftirfarandi einkenni eru hugsanleg ef of stór skammtur er tekinn af virkum töflum: ógleði, uppköst og smávægileg blæðing frá leggöngum hjá ungum stúlkum. Ekkert mótefni er þekkt og miða ber meðferð við einkennin hverju sinni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blöndur af prógesteróni og estrógeni, ATC flokkur: G03AB08

Eftirfarandi Pear index fengust í klínískum rannsóknum á Qlaira í sambandslöndum Evrópusambandsins og í Bandaríkjunum/Kanada.

Pearl Index: (18-50 ára)

Aðferð bregst: 0,42 (efri mörk 95%, CI 0,77)

Notandi og aðferð bregðast: 0,79 (efri mörk 95% CI 1,23)

Pearl Index: (18-35 ára)

Aðferð bregst: 0,51 (efri mörk 95%, CI 0,97)

Notandi og aðferð bregðast: 1,01 (efri mörk 95% CI 1,59)

Getnaðarvarnaráhrif samsettra getnaðarvarnartaflna byggjast á samspili ýmissa þátta en mikilvægast er talið að lyfið kemur í veg fyrir egglos, breytingar á útferð og breytingar á legslímu.

Í rannsókn á eggloshömlun Qlaira sem stóð yfir í 3 tíðahringi leiddi Qlaira til bælingar á myndun gulbús hjá meirihluta kvenna. Egglos eftir að meðferð var hætt varð eins og fyrir meðferð í fyrsta tíðahring eftir að meðferð var hætt.

Skömmtun Qlaira byggir á minnkun estrogenskammta og aukningu prógestínskammta; skammtaáætlun sem hægt er að nota til að meðhöndla miklar tíðablæðingar sem ekki eru af líffærafræðilegum orsökum og nefndar hafa verið tíðaröskun (dysfunctional uterine bleeding; DUB).

Í tveimur svipuðum fjölsetra tvíblindum slembiröðuðum rannsóknum var lagt mat á verkun og öryggi Qlaira hjá konum með einkenni tíðaröskunar sem kusu að nota getnaðarvörn til inntöku. Alls var 269 konum slembiraðað til að fá Qlaira og 152 fengu lyfleysu.

Eftir 6 mánaða meðferð hafði miðgildi blóðtaps við tíðir (menstrual blood loss; MBL) minnkað um 88% úr 142 ml í 17 ml hjá hópnum sem fékk Qlaira, borið saman við 24% úr 154 ml í 117 ml hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Eftir 6 mánaða meðferð var hlutfall kvenna sem alveg voru lausar við tíðaröskunareinkenni 29% í hópnum sem fékk Qlaira samanborið við 2% í lyfleysuhópnum.

Estrógenið í Qlaira er estradíólvalerat sem er forlyf náttúrulegs 17β-estradíóls hjá mönnum (1 mg estradíólvalerat samsvarar 0,76 mg af 17 β-estradíóli). Estrógenhluti þessara samsettu getnaðarvarnartaflna er því ólíkt þeim estrógenum sem yfirleitt eru notuð í samsettum getnaðarvarnartöflum sem eru tilbúin estrógen etinylestradíól eða forlyfið mestranól sem hvort tveggja inniheldur etínýl-hóp í 17alpha stöðunni.

Dienogest er noretísterón afleiða með engin andrógen áhrif en frekar með andandrógenísk áhrif sem svara til um þriðjungs af áhrifum cypróterónacetats. Dienogest binst prógesterón viðtökum með einungis 10% af hlutfallslegri sækni prógesteróns í legi kvenna. Þrátt fyrir litla sækni í prógesterón viðtaka, hefur dienogest sterk prógestógen áhrif *in vivo*. Dienogest hefur enga marktæka andrógen, barkstera eða sykurstera virkni *in vivo*.

Vefjafræðilegir eiginleikar legslímu voru rannsakaðir í undirhópi kvenna (n=218) í kjölfar 20 meðferðarlotna í klínískri rannsókn. Engar afbrigðilegar niðurstöður komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

- **Dienogest**

Frásog

Dienogest frásogast hratt og nær fullkomlega eftir inntöku. Hámarks sermispéttni 90,5 ng/ml er náð u.þ.b. 1 klst. eftir inntöku QLAIRA töflu sem inniheldur 2 mg estradíólvalerat + 3 mg dienogest. Aðgengi er u.þ.b. 91%. Lyfjahvörf dienogest eru skammtaháð á skammtabilinu 1 – 8 mg.

Samtímisneysla fæðu hefur engin klínísk marktæk áhrif á hraða og umfang dienogest frásogs.

Dreifing

Tiltölulega hátt hlutfall dienogests í blóðstreymi, eða 10%, er á fríu formi. 90% er bundið albúmíni á ósérhæfðan hátt. Dienogest binst ekki sértæku flutningspróteinunum SHBG og CBG. Dreifingarrúmmál dienogests við stöðugt ástand ($V_{d,ss}$) er 46 l í kjölfar lyfjagjafar í bláæð með 85 µg ³H-dienogest.

Umbrot

Dienogest umbrotnar nánast fullkomlega um þekkt umbrotaferli stera (vatnsrof, samruna), aðallega með CYP3A4. Lyfjafræðilega óvirk umbrotsefni skiljast hratt út þannig að óbreytt dienogest er stærsti hlutinn í plasma eða um 50% af dienogest afleiðum í blóðrás. Heildar úthreinsun í kjölfar lyfjagjafar í bláæð með ³H-dienogesti reiknaðist 5,1 l/klst.

Brotthvarf

Helmingunartími dienogests í plasma er u.þ.b. 11 klst. Umbrot dienogests eru mikil og aðeins 1% af lyfinu er skilið út óbreytt. Hlutfall umbrotsefna sem skiljast út í þvagi/hægðum er u.þ.b. 3:1 eftir inntöku 0,1 mg/kg. Eftir inntöku er brotthvarf af fyrsta skammtinum 42% á fyrsta sólarhringnum og 63% innan 6 daga með nýrnaútskilnaði. Samtals 86% af skammtinum skilst út í þvagi og hægðum eftir 6 daga.

Stöðugt ástand

Lyfjahvörf dienogests verða ekki fyrir áhrifum af SHBG gildum. Stöðugu ástandi er náð eftir 3 daga af sama skammti af 3 mg dienogesti ásamt 2 mg estradíólivalerati. Lágstyrkur, hámarksþéttni og meðalþéttni dienogests í sermi við stöðugt ástand eru 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml og 33,7 ng/ml, í þessari röð. Miðgildi söfnunarhlutfalls AUC (0-24h) var ákvarðað sem 1,24.

- **Estradíólvalerat**

Frásog

Estradíólvalerat frásogast fullkomlega eftir inntöku. Skipting í estradíól og valerínsýru á sér stað við frásog slímhúðar í meltingarvegi eða við fyrstu umferð í lifur. Þetta skapar estradíól og umbrotsefni þess, estrón og estríól. Hámarks sermiþéttni estradíóls sem er 70,6 pg/ml næst 1,5 og 12 klst. eftir staka inntöku töflu sem inniheldur 3 mg estradíólvalerat á degi 1.

Umbrot

Valerínsýra umbrotnar mjög hratt. Í kjölfar inntöku eru u.þ.b. 3% strax aðgengileg í formi estradíóls. Estradíól verður fyrir verulegum áhrifum við fyrstu umferð og verulegur hluti skammtsins hefur þegar umbrotnað í slímhúð meltingarvegjar. Auk umbrota í lifur utan líffærakerfa umbrotnar u.þ.b. 95% þess skammts sem tekinn er inn áður en hann kemst inn í megin hringrásina. Helstu umbrotsefni eru estrón, estrón súlfat og estrón glúkúróníð.

Dreifing

Í sermi eru 38% estradíóls bundin SHBG, 60% bundin albúminu og 2-3% berast um í frjálsu formi. Estradíól getur virkjað sermiþéttni SHBG lítillega á skammtaháðan hátt. Á degi 21 í meðferðarlotunni var SHBG u.þ.b. 148% af grunnildi en hafði lækkað niður í 141% af grunnildi á degi 28 (lok lyfleysutímabils). Í kjölfar lyfjagjafar í bláæð var dreifingarrúmmál ákvarðað u.þ.b. 1,2 l/kg.

Brotthvarf

Helmingunartími estradíóls í plasma er u.þ.b. 90 mínútur. Í kjölfar inntöku er ástandið hins vegar annað. Vegna mikillar söfnunar estrógen súlfata og glúkúróníða í blóðstreymi og endurhringrásar í görnum og lifur er helmingunartími estradíóls í kjölfar lyfjagjafar samsett viðmið sem veltur á öllum þessum ferlum og er á bilinu 13-20 klst.

Estradíól og umbrotsefni þess skiljast að mestu leyti út í þvagi, en u.þ.b. 10% skilst út í hægðum.

Stöðugt ástand

Lyfjahlvörf estradíóls verða fyrir áhrifum af SHBG gildum. Hjá ungum konum eru mæld gildi estradíóls í plasma blanda af náttúrulegu estradíóli og því estradíóli sem Qlaira myndar. Meðan á meðferð með 2 mg estradíólivalerati + 3 mg dienogesti stendur er hámarks sermispéttni estradíóls við stöðugt ástand 66,0 pg/ml og meðal sermispéttni estradíóls við stöðugt ástand 51,6 pg/ml. Meðan á 28 daga lotu stendur viðhélst stöðugr lágmarkspéttni estradíóls og var á bilinu 28,7 pg/ml til 64,7 pg/ml.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahlvörf Qlaira voru ekki rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínísk gögn benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun. Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í músum og takmarkaðri rannsókn í rottum sýndu enga aukningu á æxlun. Hins vegar er það vel þekkt að kynhormón geta örvað vöxt tiltekinna hormónaháðra vefja og æxla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Virkar filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðaðar lyfleysutöflur

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Maíssterkja

Forhleypt maíssterkja

Póvídon K 25 (E1201)

Póvídon K 25 (E1201)

Magnesíumsterat (E572)

Magnesíumsterat (E572)

Filmuhúð

Hýprómellósi tegund 2910
(E464)

Hýprómellósi tegund 2910
(E464)

Makrógól 6000

Talkúm (E553b)

Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)

Títantvíoxíð (E171)

Járnoxíðlitarefni, rautt (E172)
og/eða járnnoxíðlitarefni, gult
(E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Enginn

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar með gegnsæjum filmum úr pólývínýlklóríði og málmþynnum úr áli. Þynnan er límd á töfluspjald úr pappa.

- Sölupakkningar

Pakkningastærðir:

1 x 28 filmuhúðaðar töflur

3 x 28 filmuhúðaðar töflur

6 x 28 filmuhúðaðar töflur

Hvert töfluspjald (28 filmuhúðaðar töflur) inniheldur í eftirfarandi röð: 2 dökkgrular töflur og 5 rauðar töflur og 17 ljósgular töflur og 2 dimmrauðar töflur og 2 hvítar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AB

Box 606

SE-169 26 Solna

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/08/028/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. febrúar 2009.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. nóvember 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. maí 2022.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>