

# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

## 1. NAZIV LIJEKA

Qlaira filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki kartonski ovitak u obliku novčanika (28 filmom obloženih tableta) sadrži tablete ovim redoslijedom:

2 tamnožute tablete s 3 mg estradiolvalerata  
5 srednjecrvenih tableta s 2 mg estradiolvalerata i 2 mg dienogesta  
17 svijetložutih tableta s 2 mg estradiolvalerata i 3 mg dienogesta  
2 tamnocrvene tablete s 1 mg estradiolvalerata  
2 bijele tablete koje ne sadrže djelatnu tvar.

Pomoćna tvar: laktoza (ne više od 50 mg po tableti).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tamnožuta filmom obložena tableta, okrugla s bikonveksnim stranama, sa slovima „DD“ otisnutim u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

Srednjecrvena filmom obložena tableta, okrugla s bikonveksnim stranama, sa slovima „DJ“ otisnutim u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

Svijetložuta filmom obložena tableta, okrugla s bikonveksnim stranama, sa slovima „DH“ otisnutim u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

Tamnocrvena filmom obložena tableta, okrugla s bikonveksnim stranama, sa slovima „DN“ otisnutim u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

Bijela filmom obložena tableta, okrugla, s bikonveksnim stranama, sa slovima „DT“ otisnutim u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Liječenje obilnog menstrualnog krvarenja u žena bez organske patologije, a koje žele koristiti oralnu kontracepciju.

### 4.2. Doziranje i način primjene

#### Kako uzimati Qlaira tablete

Tablete se moraju uzimati redoslijedom navedenim na kutiji, svakoga dana u približno isto vrijeme, s nešto tekućine, ako je potrebno. Tablete se uzimaju neprekidno. Uzima se po jedna tableta na dan

tijekom 28 uzastopnih dana. Tablete iz iduće kutije počinju se uzimati dan nakon što se potroši zadnja tableta iz prethodnog kartonskog ovitka u obliku novčanika. Prijelomno krvarenje obično počinje tijekom uzimanja zadnjih tableta iz kartonskog ovitka u obliku novčanika i možda neće prestati prije početka uzimanja tableta iz idućeg kartonskog ovitka. U nekih žena krvarenje počne tijekom uzimanja prvih tableta iz idućeg pakiranja.

### Kako početi uzimati Qlaira tablete

- Ako žena prethodno nije uzimala hormonsku kontracepciju (zadnjih mjesec dana)

Tablete se moraju početi uzimati prvi dan ženinog prirodnog ciklusa (tj. prvi dan menstrualnog krvarenja).

- Prijelaz s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv / KOK), vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera

Žena treba početi uzimati Qlaira tablete dan nakon uzimanja zadnje djelatne tablete (zadnja tableta koja sadrži djelatnu tvar) prijašnjeg KOK-a. U slučaju da je koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, žena treba početi uzimati Qlaira tablete na dan uklanjanja prstena/flastera.

- Prijelaz s metode koja sadrži samo progestagen (pilula koji sadrži samo progestagen, injekcija, implantat) ili s intrauterinog sustava (IUS) koji oslobađa progestagen

Žena može bilo koji dan prijeći s pilule koja sadrži samo progestagen (s implantata ili s IUS-a na dan njegova uklanjanja, a s injekcije na dan kad bi trebala primiti iduću injekciju), no u svim tim slučajevima potrebno je savjetovati da se tijekom prvih **9 dana** uzimanja tableta služi i dodatnom, mehaničkom metodom kontracepcije.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće

Žena može odmah početi uzimati tablete. Učini li tako, ne mora se služiti dodatnim kontracepcijskim metodama.

- Nakon porođaja ili nakon pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće

Za dovilje vidjeti dio 4.6.

Žene je potrebno savjetovati da tablete počnu uzimati od 21. do 28. dana nakon porođaja ili od 21. do 28. dana nakon pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće. Počne li kasnije, ženi je potrebno savjetovati da se tijekom prvih **9 dana** uzimanja tableta služi i dodatnom, mehaničkom metodom kontracepcije. No ako je već imala spolni odnos, prije aktualnog početka uzimanja KOK-a mora isključiti mogućnost da je trudna ili mora pričekati do prve menstruacije.

### Kako postupiti ako se propusti uzimanje tableta

Propusti li se uzeti placebo tableta (bijela), to se može zanemariti. No te tablete treba baciti, da se izbjegne nehotično produženje razmaka između uzimanja djelatnih tableta.

Dolje navedene upute odnose se samo na propuštene djelatne tablete:

Ako žena s uzimanjem tablete kasni **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Tabletu mora uzeti čim se sjeti, a iduće tablete nastaviti uzimati u uobičajeno vrijeme.

Ako žena s uzimanjem tablete kasni **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Zadnju propuštenu tabletu treba uzeti čim se sjeti, **čak i ako to znači da istodobno mora uzeti dvije tablete**. Potom treba nastaviti s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme.

Ovisno o danu ciklusa kada je tableta propuštena (potankosti vidjeti u tablici dolje), valja se služiti i  **dodatnom kontracepcijom** (npr. mehaničkom metodom poput kondoma), vodeći se dolje navedenim načelima:

DAN	Boja Sadržaj estradiol- valerata (EV)/ dienogesta (DNG)	Načela kojih se valja pridržavati ako se s uzimanjem <u>jedne</u> tablete kasni više od 12 sati:
1 - 2	<b>Tamnožute tablete</b> (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Odmah uzeti propuštenu tabletu, a potom iduću u uobičajeno vrijeme (čak ako to znači da treba uzeti dvije tablete istoga dana).</li> <li>- Nastaviti s uzimanjem tableta na uobičajeni način.</li> <li>- Koristiti se dodatnom kontracepcijom <b> idućih 9 dana.</b></li> </ul>
3 - 7	<b>Srednjecrvene tablete</b> (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 - 17	<b>Svijetložute tablete</b> (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 - 24	<b>Svijetložute tablete</b> (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baciti postojeće pakiranje u obliku novčanika i odmah uzeti prvu tabletu iz novog pakiranja.</li> <li>- Nastaviti s uzimanjem tableta na uobičajeni način.</li> <li>- Koristiti se dodatnom kontracepcijom <b> idućih 9 dana.</b></li> </ul>
25 – 26	<b>Tamnocrvene tablete</b> (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Odmah uzeti propuštenu tabletu, a potom iduću u uobičajeno vrijeme (čak ako to znači da treba uzeti dvije tablete istoga dana).</li> <li>- Dodatna kontracepcija nije potrebna.</li> </ul>
27 - 28	<b>Bijele tablete</b> (placebo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baciti propuštene tablete i nastaviti s uzimanjem tableta na uobičajeni način.</li> <li>- Dodatna kontracepcija nije potrebna.</li> </ul>

U jednom se danu ne smije uzeti više od dvije tablete.

Ako je žena zaboravila početi uzimati tablete iz idućeg kartonskog ovitka u obliku novčanika ili ako je propustila uzeti jednu ili više tableta od 3. do 9. dana trošenja tableta, možda je već nastupila trudnoća (pod uvjetom da je imala spolni odnos unutar 7 dana prije propuštene tablete). Što se više tableta propusti (onih s kombinacijom dvaju djelatnih sastojaka, u razdoblju od 3. do 24. dana) i što su dani kada je učinjen propust bliže danima uzimanja tableta s placebo, to je veći rizik od trudnoće.

Ako žena propusti uzeti tablete i ako potom izostane prijelomno krvarenje na kraju korištenja postojećeg ovitka u obliku novčanika / na početku korištenja novog pakiranja ovitka u obliku novčanika, potrebno je razmotriti mogućnost da je nastupila trudnoća.

### **Pedijatrijska populacija**

Nema dostupnih podataka o korištenju tableta u djevojaka mlađih od 18 godina.

### **Savjeti u slučaju gastrointestinalnih poremećaja**

U slučaju teških gastrointestinalnih poremećaja (npr. povraćanja ili proljeva), možda apsorpcija neće biti potpuna te je nužno poduzeti dodatne kontracepcijske mjere.

Dogodi li se povraćanje unutar 3 - 4 sata nakon uzimanja djelatne tablete, potrebno je što prije uzeti iduću tabletu. Tu tabletu potrebno je, po mogućnosti, uzeti unutar 12 sati od uobičajenog vremena njena uzimanja. Protekne li više od 12 sati, valja primijeniti savjet naveden u dijelu 4.2. „Kako postupiti ako se propusti uzeti tablete“, ako je primjenjivo. Ne želi li žena promijeniti svoj uobičajeni raspored uzimanja tableta, mora odgovarajuću tabletu/tablete uzeti iz drugog pakiranja.

### 4.3. Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KOK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim, niže navedenim stanjima.

Javi li se koje od tih stanja po prvi puta tijekom uzimanja KOK-a, uzimanje tableta mora se odmah prekinuti.

- Venska tromboza, postojeća ili u anamnezi (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- Arterijska tromboza, postojeća ili u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalna stanja (npr. angina pectoris i prolazni ishemijski napadaj)
- Cerebrovaskularni događaj, postojeći ili u anamnezi
- Prisutnost teške venske ili arterijske tromboze ili više čimbenika rizika za nastanak venske (vidjeti dio 4.4) ili arterijske tromboze, npr.:
  - dijabetes melitus s vaskularnim simptomima
  - teška hipertenzija,
  - teška dislipoproteinemija
- Nasljedna ili stečena predispozicija za vensku ili arterijsku trombozu, npr. rezistencija na aktivirani protein C, deficijencija antitrombina-III, deficijencija proteina C, deficijencija proteina S, hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna antitijela (antikardiolipinska antitijela, lupus antikoagulant)
- Pankreatitis, postojeći ili u anamnezi, ako je povezan s teškom hipertrigliceridemijom
- Teška bolest jetre, postojeća ili u anamnezi, sve dok vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije ne postanu normalne
- Tumori jetre, postojeći ili u anamnezi (dobročudni i zloćudni)
- Poznati zloćudni tumor ovisni o spolnim steroidnim hormonima, ili sumnja na njih (npr. tumor spolnih organa ili dojke)
- Nerazjašnjeno vaginalno krvarenje
- Migrena u anamnezi, s fokalnim neurološkim simptomima
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar lijeka navedenu u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, koristi primjene KOK-a je potrebno odvagovati naspram mogućih rizika za svaku pojedinačnu korisnicu te je potrebno razgovarati sa ženom prije njene odluke o početku primjene.

U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, žena se mora javiti svom liječniku. On tada mora odlučiti da li je potrebno prekinuti uzimanje KOK-a.

Nema epidemioloških ispitivanja učinaka KOK-a koji sadrže estradiol / estradiolvalerat. Sva dolje navedena upozorenja i mjere opreza temelje se na kliničkim i epidemiološkim podacima za KOK koji sadrže *etinilestradiol*. Ne zna se da li su primjenjiva ta upozorenja i mjere opreza i za Qlairu.

- Poremećaji krvotoka

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da se incidencija VTE-e (venske tromboembolije) u žena koje uzimaju oralne kontraceptive s niskim sadržajem estrogena (<50 µg etinilestradiola) kreće u rasponu od oko 20 do 40 slučajeva na 100 000 žena-godina, no ta procjena rizika varira ovisno o sadržaju progestagena. Usporedbe radi učestalost VTE-e u žena koje ne koriste oralne kontraceptive je 5 do 10 slučajeva na 100 000 žena-godina.

Pri uzimanju bilo kojeg kombiniranog oralnog kontraceptiva (KOK - uključivši Qlaira tablete ) rizik od VTE-a je veći nego kada se takav kontraceptiv ne uzima. Povišeni rizik od nastanka VTE je najviši tijekom prve godine po početku korištenja kombiniranog oralnog kontraceptiva ili pri ponovnom početku korištenja KOK nakon razdoblja neuzimanja tableta od najmanje mjesec dana.

Incidencija VTE-a povezane s trudnoćom procjenjuje se na 60 slučajeva na 100 000 trudnoća.

VTE ima fatalni ishod u 1-2 % slučajeva.

Zasad nije poznato koliki je rizik od VTE-a pri uzimanju Qlaira tableta.

Epidemiološka su ispitivanja pokazala i povezanost uzimanja KOK-a koji sadrže etinilestradiol s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda, tranzitorna ishemijska ataka).

Izuzetno rijetko zabilježena je pojava tromboze kod korisnica KOK-a i u drugim krvnim žilama, npr. hepatičnim, mezenterijskim, renalnim, cerebralnim i retinalnim venama i arterijama. Nema suglasja da li je javljanje ovih događaja povezano s uporabom KOK-a.

Među simptome venskih ili arterijskih tromboznih/tromboembolijskih događaja ili cerebrovaskularnih incidenata ubrajaju se:

- bol i/ili oteknuće jedne noge;
- iznenadna jaka bol u prsnom košu, koja se širi ili ne širi u lijevu ruku;
- iznenadni nedostatak zraka;
- iznenadni napadaj kašlja;
- bilo koja neuobičajena, jaka, produžena glavobolja;
- iznenadan djelomičan ili potpun gubitak vida;
- diplopija;
- nerazumljiv govor ili afazija;
- vertigo;
- kolaps s fokalnim napadajem ili bez njega;
- slabost ili vrlo izražena utrnulost koja iznenada zahvaća jednu stranu ili jedan dio tijela; motorni poremećaji;
- „akutni“ abdomen.

Rizik od venskih tromboembolijskih događaja u žena koje uzimaju KOK povećava se u dolje navedenim slučajevima:

- s povećanjem dobi.
- pri pozitivnoj obiteljskoj anamnezi (venska tromboembolija bilo kada u sestre/brata ili roditelja u razmjerno mladoj dobi). Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu je potrebno uputiti na savjetovanje k specijalistu prije donošenje odluke o uzimanju KOK-a.
- pri produženoj imobilizaciji, većim operativnim zahvatima, bilo kojem kirurškom zahvatu na nogama ili pri teškoj traumi. U tim situacijama savjetuje se prekinuti uzimanje kombiniranog oralnog kontraceptiva (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata najmanje četiri tjedna prije) i nastaviti ih uzimati tek dva tjedna nakon potpune remobilizacije. Potrebno je razmotriti davanje antitrombotika ako prethodno nije prekinuta primjena kombiniranog oralnog kontraceptiva.
- pri pretilosti (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m<sup>2</sup>).

Nema suglasja o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u pojavi ili progresiji venske tromboze.

Rizik od arterijskih tromboembolijskih događaja i cerebrovaskularnih incidenata povećava se s:

- povećanjem dobi;
- pušenjem (ženama starijima od 35 godina potrebno je izričito savjetovati da ne puše, žele li uzimati KOK);
- pozitivnom obiteljskom anamnezom (arterijska tromboembolija bilo kada u sestre/brata ili roditelja u razmjerno mladoj dobi). Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu je potrebno uputiti na savjetovanje k specijalistu prije donošenje odluke o uzimanju KOK-a;
- pretilošću (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m<sup>2</sup>);
- dislipoproteinemijom;
- hipertenzijom;
- migrenom;
- bolešću srčanih zalistaka;

- fibrilacijom atrijsa;

Prisutnost jednog ozbiljnog faktora rizika ili višestrukih faktora rizika od venske ili arterijske bolesti može također biti kontraindikacija. Potrebno je razmotriti i mogućnost antikoagulacijskog liječenja. Žene koje uzimaju KOK mora se posebno upozoriti da se jave svome liječniku u slučaju mogućih simptoma tromboze. U slučaju potvrđene tromboze ili sumnje na nju, uzimanje KOK-a je potrebno prekinuti. Potrebno je početi koristiti primjerenu alternativnu kontracepciju zbog teratogenosti antikoagulacijskog liječenja (kumarini).

Potrebno je imati na umu i povećani rizik od venske tromboembolije tijekom puerperija (za informacije o „Trudnoći i dojenju“ vidjeti dio 4.6).

Među ostala medicinska stanja koja su povezana s neželjenim cirkulacijskim događajima, ubrajaju se dijabetes melitus, sistemni lupus eritematosus, hemolitični uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i bolest srpastih stanica.

Povećanje u učestalosti ili težini migrene tijekom uzimanja KOK-a (koja može prethoditi cerebrovaskularnom događaju) može biti razlog za trenutnu obustavu primjene KOK-a.

- Tumori

U nekim je epidemiološkim ispitivanjima uočen povećani rizik od karcinoma grlića maternice u žena koje su dugo uzimale KOK (> 5 godina), no i dalje postoje proturječja o tome u kojoj se mjeri taj nalaz može pripisati različitim učincima spolnog ponašanja i ostalim čimbenicima, poput humanog papiloma virusa (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je malo povećani relativni rizik (RR = 1,24) od karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju KOK. Taj se dodatni rizik postupno gubi tijekom 10 godina nakon prestanka uzimanja KOK-a. Budući da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnosticiranih slučajeva karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju KOK ili su ga donedavno uzimale, malen je u usporedbi s ukupnim rizikom od karcinoma dojke. Navedena ispitivanjima ne predstavljaju dokaz o uzročnoj povezanosti. Uočeni obrazac povećanog rizika može biti posljedica ranijeg otkrivanja karcinoma dojke u žena koje uzimaju KOK, bioloških učinaka KOK-a ili kombinacije jednog i drugog. Karcinomi dojke dijagnosticirani u žena koje su bilo kada u svom životu uzimale KOK pokazuju tendenciju da budu klinički manje uznapredovali od onih dijagnosticiranih u žena koje nikada nisu uzimale KOK.

U rijetkim slučajevima prijavljena je pojava dobroćudnih tumora jetre, a još rjeđe i zloćudnih tumora jetre u žena koje uzimaju KOK. U izoliranim slučajevima, ti su tumori prouzročili po život opasna krvarenja u trbušnu šupljinu. U žena koje uzimaju KOK, pri diferencijalnoj dijagnostici potrebno je razmotriti i mogućnost nastanka tumora jetre u slučajevima jake boli u gornjem dijelu trbušne šupljine, povećane jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja.

- Ostala stanja

U žena s hipertrigliceridemijom, postojećom ili u obiteljskoj anamnezi, može biti povećan rizik od pankreatitisa tijekom uzimanja KOK-a.

Premda je u mnogih žena koje uzimaju KOK prijavljen mali porast krvnog tlaka, rijetki su slučajevi klinički značajnog porasta. No razvije li se uporna i klinički značajna hipertenzija tijekom uzimanja KOK-a, razumno je da liječnik obustavi KOK i liječi hipertenziju. Kada se to ocijeni prikladnim, može se nastaviti s uzimanjem KOK-a ako se antihipertenzivima postigne normotenzija.

Za sljedeća je stanja prijavljeno da se javljaju ili pogoršavaju u trudnoći i pri uzimanju KOK-a, premda dokazi o njihovoj povezanosti s KOK-om nisu pouzdani: žutica i/ili pruritus povezani s kolestazom; stvaranje žučnih kamenaca; porfirija; sistemni lupus eritematosus; hemolitični uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; herpes u trudnoći; gubitak sluha povezan s otosklerozom.

U žena s nasljednim angioedemom, egzogeni estrogeni mogu inducirati ili pogoršati simptome angioedema.

Zbog akutnih ili kroničnih poremećaja jetrene funkcije može se pokazati potrebnim obustaviti uzimanje KOK-a, dok se pokazatelji jetrene funkcije ne normaliziraju. Ponovna pojava kolestatičke žutice, koja se prvo javila tijekom trudnoće ili pri ranijem uzimanju spolnih steroidnih hormona, zahtjeva prekid uzimanja KOK-a.

Premda KOK može utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza o potrebi za promjenu režim liječenja dijabetesa u žena koje uzimaju KOK s niskim dozama (koji sadrži < 0,05 mg etinilestradiola). No žene s dijabetesom potrebno je pozorno pratiti pri uzimanju KOK-a, osobito u početnom razdoblju uzimanja.

Pri uzimanju KOK-a prijavljeno je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Pri uzimanju KOK-a katkada se može javiti kloazma, osobito u žena s kloazmom u trudnoći u anamnezi. Žene sklone pojavi kloazme moraju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju KOK.

Estrogeni mogu prouzročiti zadržavanje tekućine te stoga je žene s disfunkcijom srca ili bubrega potrebno pozorno pratiti. Žene s bubrežnom insuficijencijom u završnom stadiju mora se pozorno pratiti jer se razina estrogena u perifernoj krvi može povisiti pri uzimanju Qlaira tableta.

Ovaj lijek sadrži najviše 50 mg laktoze po tableti. Žene s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, a koje su na prehrani bez laktoze, ovu količinu moraju uzeti u obzir.

### **Medicinski pregled / savjetovanje**

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Qlaira, mora se uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu), obaviti fizikalni pregled i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

### **Smanjena djelotvornost**

Djelotvornost KOK-a može se smanjiti, na primjer, u sljedećim okolnostima: ako se propusti uzimanje djelatnih tableta (vidjeti dio 4.2.), pri gastrointestinalnim poremećajima tijekom uzimanja djelatnih tableta (vidjeti dio 4.2.), te pri istodobnom uzimanju drugog lijeka (vidjeti dio 4.5.).

### **Kontrola ciklusa**

Pri uzimanju KOK-a moguće je nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), osobito tijekom prvog mjeseca uzimanja. Stoga evaluacija bilo kojeg nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon što prođe razdoblje prilagodbe od oko 3 ciklusa.

Na temelju dnevničkih podataka ispitanica u komparativnom kliničkom ispitivanju, krvarenja unutar ciklusa, po jednom ciklusu, javljala su se u 10 – 18 % ispitanica koje su uzimale Qlaira tablete.

U žena koje uzimaju Qlaira tablete može se javiti amenoreja, premda nisu trudne. Na temelju dnevničkih podataka, amenoreja se javlja u otprilike 15 % ciklusa.

Uzimaju li se Qlaira tablete kao što je opisano u dijelu 4.2., nije vjerojatno da će žena zatrudnjeti. No ako se Qlaira nije uzimala prema ovim uputama prije prvog izostalog prijelomnog krvarenja ili ako je prijelomno krvarenje izostalo u dva uzastopna ciklusa, mora se isključiti mogućnost trudnoće prije nego što se nastavi s uzimanjem Qlaira tableta.

Ako nepravilnosti krvarenja potraju ili se jave nakon prethodno urednih ciklusa, potrebno je uzeti u obzir uzroke koji nisu hormonski te indicirati dijagnostičke postupke za isključenje mogućnosti zloćudnog tumora ili trudnoće. Ti postupci mogu uključivati i kiretažu.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Napomena: Za prepoznavanje mogućih interakcija potrebno je pročitati informacije o propisivanju lijekova koji se istodobno uzimaju.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

- **Interakcije drugih lijekova s Qlaira tabletama**

Interakcije između oralnih kontraceptiva i drugih lijekova mogu za posljedicu imati probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije. Dolje su navedene interakcije objavljene u literaturi o KOK-u općenito, kao i one ispitane u kliničkim ispitivanjima s Qlaira tabletama.

Dienogest je supstrat citokroma P450 (CYP) 3A4.

Moguće su interakcije s fenitoinom, barbituratima, primidonom, karbamazepinom, rifampicinom i možda s oksikarbazepinom, topiramatom, felbamatom, lijekovima za HIV (npr. ritonavir i/ili nevirapin), griseofulvinom i biljnim pripravkom gospine trave (*Hypericum perforatum*). Čini se da se mehanizam tih interakcija zasniva na sposobnosti tih lijekova da induciraju jetrene enzime (npr. enzim CYP 3A4), zbog čega se može povećati klirens spolnih hormona.

Maksimalna indukcija enzima općenito se ne uočava tijekom 2 – 3 tjedna, no potom se može održavati tijekom najmanje 4 tjedna nakon prestanka uzimanja lijeka.

Jak induktor CYP 3A4, rifampicin, u kliničkom je ispitivanju prouzročio značajno sniženje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže i sistemsku izloženost dienogesta i estradiola. AUC (0 – 24 h) dienogesta i estradiola u stanju dinamičke ravnoteže smanjile su se redom za 83 % i 44 %.

Žene koje kratkotrajno uzimaju (do tjedan dana) lijek iz bilo koje od gore navedenih skupina, ili pojedine djelatne tvari, osim rifampicina, moraju se privremeno uz KOK koristiti i mehaničkom metodom kontracepcije tijekom razdoblja istodobnog uzimanja drugog lijeka i tijekom 14 dana nakon prestanka uzimanja lijeka.

Žene koje uzimaju rifampicin moraju se uz KOK služiti i mehaničkom metodom kontracepcije tijekom razdoblja uzimanja rifampicina i tijekom 28 dana nakon prestanka njegova uzimanja.

Ženama koje kronično uzimaju djelatne tvari koje su induktori jetrenih enzima, preporučuje se druga pouzdana metoda kontracepcije, koja nije hormonska.

Poznati inhibitori CYP 3A4 poput azolnih antifungika, cimetidina, verapamila, makrolida, diltiazema, antidepresiva i grejpova soka mogu povećati razine dienogesta u plazmi.

U kliničkom ispitivanju učinaka inhibitora CYP 3A4 (ketokonazol, eritromicin) uočene su povišene plazmatske razine dienogesta i estradiola u stanju dinamičke ravnoteže. Pri istodobnoj primjeni s jakim inhibitorom CYP 3A4 ketokonazolom povećala se AUC (0 – 24 h) dienogesta za 186 %, a estradiola za 57 % u ravnotežnom stanju. Pri istodobnoj primjeni s umjerenim inhibitorom eritromicinom, AUC (0 – 24 h) dienogesta i estradiola povećala se u stanju dinamičke ravnoteže za, redom, 62 % i 33 %. Klinički značaj tih interakcija nije poznat.



Prijavljen je i neuspjeh kontracepcije pri uzimanju antibiotika, npr. penicilina i tetraciklina. Mehanizam tih učinaka nije objašnjen.

- **Interakcije Qlaira tableta s drugim lijekovima**

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam nekih drugih djelatnih tvari. Slijedom toga, njihove se koncentracije u plazmi i tkivima mogu povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Na farmakokinetiku nifedipina nije utjecala istodobna primjena 2 mg dienogesta + 0,03 mg etinilestradiola, što potvrđuje rezultate ispitivanja *in vitro*, koji pokazuju da inhibicija CYP enzima Qlairaom pri terapijskim dozama nije vjerojatna.

- **Laboratorijske pretrage**

Uzimanje kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske pokazatelje funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, na razine proteina u plazmi (nosači), npr. globulina koji veže kortikosteroide i/ili lipidne/lipoproteinske frakcije, pokazatelje metabolizma ugljikohidrata i pokazatelje koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar laboratorijskih referentnih raspona.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### ***Trudnoća***

Qlaira tablete se ne smiju uzimati u trudnoći.

Ako trudnoća nastupi tijekom uzimanja Qlaira tableta, dalje uzimanje mora se prekinuti. No opsežna epidemiološka ispitivanja KOK-a koji sadrže etinilestradiol nisu pokazala ni povećani rizik od prirođenih mana u djece majki koje su prije trudnoće uzimale KOK, ni teratogeni učinak nakon nehotičnog uzimanja KOK-a tijekom trudnoće. Ispitivanja u životinja ne upućuju na rizik od reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3.).

##### ***Dojenje***

KOK mogu utjecati na dojenje jer mogu smanjiti količinu majčinog mlijeka i promijeniti njegov sastav. Stoga se uzimanje KOK-a općenito ne preporučuje sve dok majka posve ne prestane dojiti. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u mlijeko. Te količine mogu utjecati na dojenče. **Plodnost**

Qlaira tablete su indicirane za sprječavanje trudnoće. Za informacije o vraćanju plodnosti u normalno stanje vidjeti dio 5.1.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Qlaira ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rad sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

U tablici dolje navedene su nuspojave prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima. Za opis svake nuspojave je uporabljen najprikladniji MedDRA izraz (verzija 12.0). Sinonimi ili povezani izrazi nisu navedeni, no potrebno ih je uzeti u obzir. Učestalost nuspojava navedena je prema podacima iz kliničkih ispitivanja. Nuspojave su praćene u 5 kliničkih ispitivanja faze III (N = 2266 žena s rizikom od trudnoće, N=264 žene koje imaju disfunkcionalno maternično krvarenje bez organske patologije, a koje žele uzimati oralnu kontracepciju), a navedene su one za koje je ocijenjeno da su barem moguće uzročno povezane s uzimanjem Qlaira. Sve nuspojave navedene u kategoriji „rijetkih“ javile su se u 1 – 2 dobrovoljca, pri čemu im je učestalost bila < 0,1 %.

N = 2530 žena (100,0 %)

<b>Organski sustav</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Infekcije i infestacije		Gljivična infekcija Vulvovaginalna gljivična infekcija <sup>1</sup> Vaginalna infekcija	Kandidijaza Herpes simpleks usne šupljine Upalna bolest zdjelice Pretpostavljeni sindrom očne histoplazmoze Tinea versicolor Infekcija mokraćnog sustava Bakterijski vaginitis
Poremećaji metabolizma i prehrane		Pojačani apetit	Retencija tekućine Hipertrigliceridemija
Psijatrijski poremećaji		Depresija / depresivno raspoloženje Emocionalni poremećaj <sup>2</sup> Nesanica Oslabljeni libido <sup>3</sup> Mentalni poremećaj Promjena raspoloženja <sup>4</sup>	Agresivnost Anksioznost Disforija Pojačani libido Nervoza Noćne more Nemir Poremećaj sna Stres
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja <sup>5</sup>	Omaglica Migrena <sup>6</sup>	Poremećaj pažnje Parestezija Vrtoglavica
Poremećaji oka			Nepodnošenje očnih leća Suhoća oka Naticanje oka
Srčani poremećaji			Infarkt miokarda Palpitacije
Krvnožilni poremećaji		Navale vrućine Hipertenzija	Krvarenje iz varikozne vene Venska tromboembolija Hipotenzija Površinski flebitis Bol u venama
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu <sup>7</sup> Mučnina	Proljev Povraćanje	Konstipacija Suha usta Dispepsija Gastroezofagusna refluksna bolest
Poremećaji jetre i žuči		Povišeni jetreni enzimi <sup>8</sup>	Fokalna nodularna hiperplazija jetre Kronični kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne <sup>9</sup>	Alopecija Hiperhidroza Pruritus <sup>10</sup> Osip <sup>11</sup>	Alergijska kožna reakcija <sup>12</sup> Kloazma Dermatitis Hirzutizam Hipertrichoza Neurodermatitis

			Poremećaj pigmentacije Seбореja Kožni poremećaj <sup>13</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni spazam	Bol u leđima Bol u čeljusti Osjećaj težine
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Bol u mokraćnom traktu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Amenoreja Osjećaj neugode u dojkama <sup>14</sup> Dismenoreja Krvarenje unutar ciklusa (Metroraģija) <sup>15</sup>	Povećanje dojki <sup>16</sup> Masa u dojci Displazija cerviksa Disfunkcijsko maternično krvarenje Dispareunija Fibrocistična bolest dojke Menoragija Menstrualni poremećaj Cista na jajniku Bol u zdjelici Predmenstrualni sindrom Leiomiom maternice Spazam maternice Maternično/vaginalno krvarenje uključujući točkasto krvarenje <sup>17</sup> Vaginalni iscjedak Vulvovaginalna suhoća	Abnormalno prijelomno krvarenje Benigna neoplazma u dojci Karcinom dojke in situ Cista u dojci Iscjedak iz dojke Cervikalni polip Cervikalni eritem Koitalno krvarenje Galaktoreja Genitalni iscjedak Hipomenoreja Kašnjenje menstruacije Prsnuće ciste u jajniku Neugodan miris vagine Osjećaj vulvovaginalnog pečenja Osjećaj vulvovaginalne neugode
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Limfadenopatija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			Astma Dispneja Epistaksa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Razdražljivost Edem <sup>18</sup>	Bol u prsnom košu Opće loše stanje Pireksija
Pretrage	Porast tjelesne težine	Gubitak tjelesne težine Promjene krvnog tlaka <sup>19</sup>	Abnormalni razmaz cerviksa

<sup>1</sup> Uključujući vulvovaginalnu kandidijazu i ustanovljeni gljivični cervikalni uzorak

<sup>2</sup> Uključujući plakanje i učinak na labilnost

<sup>3</sup> Uključujući gubitak libida

<sup>4</sup> Uključujući utjecaj na raspoloženje i promjene raspoloženja

<sup>5</sup> Uključujući tenzijsku glavobolju i sinusnu glavobolju

<sup>6</sup> Uključujući migrenu s aurom i migrenu bez aure

<sup>7</sup> Uključujući abdominalnu distenziju, bol u gornjem abdomenu i bol u donjem abdomenu

<sup>8</sup> Uključujući povećanu razinu alanin-aminotransferaze, povećanu razinu aspartat-aminotransferaze i povećanu razinu gamma-glutamilttransferaze

- <sup>9</sup> Uključujući pustularne akne
- <sup>10</sup> Uključujući generalizirani pruritus i pruritični osip
- <sup>11</sup> Uključujući makularni osip
- <sup>12</sup> Uključujući alergijski dermatitis i urtikariju
- <sup>13</sup> Uključujući stezanje kože
- <sup>14</sup> Uključujući bol u dojci, osjetljivost dojke, poremećaj bradavice i bol u bradavici
- <sup>15</sup> Uključujući neredovite menstruacije
- <sup>16</sup> Uključujući oteknuće dojki
- <sup>17</sup> Uključujući vaginalno krvarenje, genitalno krvarenje i krvarenje iz maternice
- <sup>18</sup> Uključujući periferni edem
- <sup>19</sup> Uključujući povišeni krvni tlak i sniženi krvni tlak

Pojava amenoreje i krvarenja unutar ciklusa na temelju dnevničkih podataka ispitanica sažeto je prikazana u dijelu 4.4. Kontrola ciklusa.

U žena koje su uzimale KOK prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave, o kojima je raspravljeno u dijelu 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

- venski tromboembolijski poremećaji;
- arterijski tromboembolijski poremećaji;
- hipertenzija;
- tumori jetre;
- pojava ili pogoršanje stanja čija povezanost s uzimanjem KOK nije pouzdano dokazana: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, migrena, miom maternice, porfirija, sistemni lupus eritematosus, herpes u trudnoći, Sydenhamova koreja, hemolitični uremijski sindrom, kolestatska žutica;
- kloazma;
- akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije, zbog kojih se može pokazati nužnim obustaviti KOK dok se pokazatelji jetrene funkcije ne normaliziraju;
- u žena s hereditarnim angioedemom izvana uneseni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome angioedema.

Učestalost dijagnoze karcinoma dojke vrlo je blago povećana u žena koje uzimaju oralne kontraceptive. Budući da je karcinom dojke u žena mlađih od 40 godina rijedak, taj povećani broj dijagnosticiranih slučajeva je malen u usporedbi s ukupnim rizikom od karcinoma dojke. Nije poznato postoji li uzročna povezanost s uzimanjem KOK-a. Za daljnje podatke vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.

Uz gore navedene nuspojave, pri uzimanju KOK-a koji sadrže etinilestradiol javili su se i nodozni eritem, multiformni eritem, iscjedak iz dojki i preosjetljivost. Premda ti simptomi nisu prijavljeni u kliničkim ispitivanjima s Qlairo, ne može se isključiti mogućnost da se oni također jave pri uzimanju tih tableta.

#### **Prijavlivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V.

#### **4.9. Predoziranje**

Nije bilo prijava ozbiljnih štetnih učinaka pri predoziranju. Među simptome koji se mogu javiti u slučaju predoziranja djelatnim tabletama ubrajaju se mučnina, povraćanje i, u mladih djevojaka, slabo vaginalno krvarenje. Nema antidota i dalje liječenje mora biti simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: progestageni i estrogeni, sekvencijalni pripravci.  
ATK oznaka: G03AB08

Dolje su navedene vrijednosti Pearlvog indeksa dobivene u kliničkim ispitivanjima s Qlairo koja su provedena u Europskoj uniji i u SAD-u/Kanadi.

Pearlov indeks (za dob 18 – 50 godina)

Neuspjeh metode: 0,42 (gornja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti = 0,77)

Neuspjeh metode + neuspjeh korisnice: 0,79 (gornja granica 95-postotnog intervala pouzdanosti = 1,23)

Pearlov indeks (za dob 18 – 35 godina)

Neuspjeh metode: 0,51 (gornja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti = 0,97)

Neuspjeh metode + neuspjeh korisnice: 1,01 (gornja granica 95-postotnog intervala pouzdanosti = 1,59)

Kontracepcijski učinak KOK-a temelji se na interakciji između različitih čimbenika, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije, promjene u cervikalnoj sekreciji i promjene endometrija.

U tricikličkom kliničkom ispitivanju inhibicije ovulacije liječenje lijekom Qlaira je dovelo do supresije razvoja folikula u većine žena. Aktivnost jajnika vratila se na pred-terapijsku razinu tijekom post-terapijskog ciklusa.

Qlaira se dozira režimom smanjenja doze estrogena i povećanja doze progestina, koji se može primjenjivati za liječenje teškog menstrualnog krvarenja u odsutnosti organske patologije, simptomi kojeg se ponekad opisuju kao disfunkcionalno maternično krvarenje (DUB – *dysfunctional uterine bleeding*).

Kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost Qlaira tableta u žena sa simptomima disfunkcionalnog materničnog krvarenja, a koje žele uzimati oralnu kontracepciju, provedena su dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana ispitivanja sličnog plana. Ukupno, randomizirano je 269 žena za uzimanje Qlaira tableta i 152 bolesnice za placebo.

Nakon 6 mjeseci liječenja medijan gubitka menstrualne krvi bio je smanjen za 88% sa 142 ml na 17 ml u skupini koja je uzimala Qlaira tablete, u usporedbi sa smanjenjem za 24 % sa 154 ml na 117 ml u skupini koja je uzimala placebo.

Nakon 6 mjeseci liječenja udio žena koju nisu imale nikakve simptome disfunkcionalnog materničnog krvarenja bio je 29% u skupini koja je uzimala Qlaira tablete, u usporedbi s 2 % u skupini koja je uzimala placebo.

Estrogen u Qlairi je estradiolvalerat, ester prirodnog ljudskog 17 $\beta$ -estradiola (1 mg estradiolvalerata odgovara 0,76 mg 17 $\beta$ -estradiola). Ovaj se estrogen razlikuje od estrogena etinilestradiola ili njegovog predlijeka mestranola, koji se koriste u drugim KOK-ima po tome što ne posjeduje nijednu etinilnu skupinu na položaju 17-alfa.

Dienogest je derivat nortestosterona bez androgene aktivnosti, ali s antiandrogenom aktivnošću koja iznosi približno trećinu aktivnosti ciproteronacetata. Dienogest se veže na progesteronske receptore u ljudskoj maternici sa samo 10 % relativnog afiniteta progesterona. Unatoč slabom afinitetu za progesteronske receptore, dienogest ima jak progestageni učinak *in vivo*. Dienogest ne iskazuje značajniju androgenu, mineralokortikoidnu ni glukokortikoidnu aktivnost *in vivo*.

U jednom je kliničkom ispitivanju analizirana histologija endometrija u podskupine žena (n = 218) nakon 20 ciklusa uzimanja kontraceptiva. Nije bilo abnormalnih rezultata.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### • Dienogest

#### Apsorpcija

Oralno primijenjeni dienogest brzo se i gotovo potpuno apsorbira. Maksimalna serumska koncentracija od 90,5 ng/ml postiže se približno 1 sat nakon oralne primjene Qlaira tablete s 2 mg estradiolvalerata + 3 mg dienogesta. Bioraspoloživost mu je oko 91 %. Farmakokinetika dienogesta razmjerna je dozi u rasponu doza od 1 do 8 mg.

Istodobno uzimanje hrane nema klinički značajnih učinaka na brzinu niti na opseg apsorpcije dienogesta.

#### Distribucija

Razmjerno velika frakcija od 10 % dienogesta prisutna je u perifernoj krvi u slobodnom obliku, a oko 90 % veže se nespecifično na albumin. Dienogest se ne veže na specifične prijenosne proteine SHBG (engl. sex hormone binding globulin) ni CBG (engl. corticosteroid-binding globulin). Volumen distribucije dienogesta u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{d,SS}$ ) iznosio je 46 l nakon intravenske primjene 85  $\mu\text{g}$   $^3\text{H}$ -dienogesta.

#### Metabolizam

Dienogest se gotovo potpuno metabolizira poznatim putovima metabolizma steroida (hidroksilacija, konjugacija), pretežno putem CYP3A4. Farmakološki nedjelatni metaboliti brzo se izlučuju, tako da dienogest ostaje glavna frakcija u plazmi i u krvnim optoku čini oko 50 % spojeva podrijetlom od dienogesta. Izračunalo se da ukupni klirens nakon intravenske primjene  $^3\text{H}$ -dienogesta iznosi 5,1 l/h.

#### Eliminacija

Poluvrijeme dienogesta u plazmi iznosi oko 11 sati. Dienogest se opsežno metabolizira i samo 1 % lijeka izlučuje se u nepromijenjenu obliku. Omjer izlučivanja putem mokraće i izlučivanja putem fecesa iznosio je oko 3:1 nakon oralne primjene 0,1 mg/kg. Nakon oralne primjene, 42 % doze eliminira se unutar prva 24 sata, a 63 % unutar 6 dana, i to putem bubrežne ekskrecije. Oko 86 % doze izluči se unutar 6 dana putem urina i fecesa zajedno.

#### Stanje dinamičke ravnoteže

Na farmakokinetiku dienogesta ne utječu razine SHBG-a. Stanje dinamičke ravnoteže se postiže nakon 3 dana primjene jednake doze od 3 mg dienogesta u kombinaciji s 2 mg estradiolvalerata. Najniža, maksimalna i srednja serumska koncentracija dienogesta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi, redom, 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml i 33,7 ng/ml. Srednji omjer nakupljanja za AUC (0 – 24 sata) je 1,24.

### • Estradiolvalerat

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene estradiolvalerat se posve apsorbira. Cijepanje na estradiol i valerijansku kiselinu zbiva se tijekom apsorpcije kroz crijevnu sluznicu ili pri prvom prolasku kroz jetru. Time nastaju estradiol i njegovi metaboliti estron i estriol. Maksimalna serumska koncentracija estradiola od 70,6 pg/ml postiže se između 1,5 i 12 sati nakon jednokratnog uzimanja tablete s 3 mg estradiolvalerata prvi dan.

## Metabolizam

Valerijanska kiselina vrlo se brzo metabolizira. Nakon oralne primjene, oko 3 % doze bioraspoloživo je izravno u obliku estradiola. Estradiol podliježe opsežnom učinku prvog prolaska i značajan dio primijenjene doze metabolizira se već u sluznici gastrointestinalnog sustava. Zajedno s metabolizmom u jetri, koji prethodi sistemnom metabolizmu, oko 95 % oralno primijenjene doze metabolizira se već prije ulaska u sistemni krvotok. Glavni metaboliti su estron, estron sulfat i estron glukuronid.

## Distribucija

U serumu je 38 % vezano na SHBG, 60 % na albumin, a 2-3 % cirkulira u slobodnom obliku. Estradiol može blago povećati serumske koncentracije SHBG na način ovisan o dozi. Dvadeset i prvog dana terapijskog ciklusa, koncentracija SHBG iznosila je oko 148 % one početne, a do 28. dana (završetak faze uzimanja placeba) smanjila se na oko 141 % početne. Nakon intravenske primjene izmjeren je prividni volumen distribucije od oko 1,2 l/kg.

## Eliminacija

Poluvrijeme estradiola u plazmi je oko 90 minuta. No nakon oralne primjene situacija je drugačija. Zbog velikog cirkulirajućeg sadržaja estrogen sulfata i glukuronida u perifernoj krvi, kao i zbog enterohepatičke recirkulacije, terminalno poluvrijeme estradiola nakon peroralne primjene složena je veličina, koja ovisi o svim tim procesima i kreće se u rasponu od oko 13 do 20 sati.

Estradiol i njegovi metaboliti pretežno se izlučuju u urin, a oko 10 % se izlučuje u feces.

## Stanje dinamičke ravnoteže

Na farmakokinetiku estradiola utječu razine SHBG-a. U mladih žena izmjerene razine estradiola u plazmi zapravo su zbroj vrijednosti endogenog estradiola i estradiola oslobođenog iz Qlaira tableta. Tijekom faze uzimanja 2 mg estradiolvalerata + 3 mg dienogesta, maksimalna i srednja serumska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su redom 66,0 pg/ml i 51,6 pg/ml. Tijekom 28-dnevnog ciklusa estradiol se održavao u stabilnim minimalnim koncentracijama, koje su se kretale u rasponu od 28,7 pg/ml do 64,7 pg/ml.

## Posebne populacije

Farmakokinetika Qlaira tableta nije ispitana u žena s oštećenjem funkcije bubrega ni oštećenjem funkcije jetre.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci, zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti, nisu uputili na poseban rizik za ljude. Ispitivanje kancerogenosti dienogesta u miševa i ograničenije ispitivanje u štakora nije pokazalo povećanu učestalost pojave tumora, no dobro je poznato da spolni steroidi, zbog svog hormonskog djelovanja, mogu poticati rast određenih hormonski ovisnih tkiva i tumora.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Djelatne filmom obložene tablete

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
škrob kukuruzni, prethodno geliran  
povidon K25 (E1201)

#### *Jezgra tablete:*

#### Nedjelatne filmom obložene tablete (placebo)

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
povidon K25 (E1201)  
magnezijev stearat (E572)

magnezijev stearat (E572)

*Ovojnica tablete:*

hipromeloza tip 2910 (E464)

makrogol 6000

talk (E553b)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid crveni (E172) (srednjecrvena tableta, tamnocrvena tableta)

željezov oksid žuti (E172) (tamnožuta tableta, svijetložuta tableta)

hipromeloza tip 2910 (E464)

talk (E553b)

titanijev dioksid (E171)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirni PVC/aluminijski blister u kartonskom ovitku u obliku novčanika.

Pakiranje: 1 x 28 filmom obložene tablete.

Svaki kartonski ovitak u obliku novčanika (28 filmom obloženih tableta) sadrži tablete ovim redoslijedom: 2 tamnožute tablete, 5 srednjecrvenih tableta, 17 svijetložutih tableta, 2 tamnocrvene tablete i 2 bijele tablete.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UP/I-530-09/09-01/161

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09.02.2010./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Lipanj, 2014.