Qlaira

Bayer

Filmdragerad tablett

(Tabletterna är runda med bikonvexa ytor och har på ena sidan en märkning i en liksidig sexhörning. Mörkgula tabletter märkta med DD. Röda tabletter märkta med DJ. Ljusgula tabletter märkta med DH. Mörkröda tabletter märkta med DN. Vita tabletter märkta med DT.)

Gestagener och estrogener, sekvenspreparat

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Dienogest

Estradiol

ATC-kod:

G03AB08

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras inte för enbart antikonception. Subventioneras endast för kvinnor med rikliga menstruationsblödningar där andra kombinerade p-piller inte ger tillräcklig blödningsreduktion, och där spiral med levonorgestrel inte är ett alternativ.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-05-12

Indikationer

Antikonception

Behandling av riklig menstruationsblödning hos kvinnor utan organisk patologi som önskar oral antikonception.

Vid beslut att förskriva Qlaira ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Qlaira jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel, ska behandlingen upphöra omgående.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
  - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
  - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor-V-Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
  - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt Varningar och försiktighet)
  - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
  - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
  - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
  - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
  - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
  - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
    - diabetes mellitus med vaskulära symtom
    - allvarlig hypertoni
    - allvarlig dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala.
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- Känt eller misstänkt malignt tillstånd som är könshormonberoende (t.ex.i genitalier eller bröst).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnena som finns angivna i avsnitt Innehåll.

Dosering

Administreringssätt
Oral användning

Dosering
Hur man tar Qlaira
Tabletterna måste tas i den ordning som anges på förpackningen, varje dag vid ungefär samma tidpunkt, med lite vätska om det behövs. Tabletterna ska tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen 28 dagar i följd. Varje nästkommande förpackning påbörjas dagen efter den sista tabletten på föregående karta. Bortfallsblödning börjar vanligen under intaget av de sista tabletterna på kartan och har i vissa fall inte upphört innan nästa karta påbörjas. Hos vissa kvinnor börjar blödningen efter att de första tabletterna på den nya tablettkartan har tagits.

Hur man börjar ta Qlaira

- Ingen hormonell preventivmetod har använts under minst en månad

Tablettintaget ska påbörjas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).

- Byte från annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerat p-piller, vaginalring eller transdermalt plåster)

Kvinnan bör påbörja intaget av Qlaira dagen efter att den sista aktiva tabletten av det tidigare kombinerade p-pillret har tagits (den sista tabletten som innehåller aktiva substanser). Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan börja använda Qlaira samma dag som ringen eller plåstret tas bort.

- Byte från en metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenutsöndrande intrauterint system (hormonspiral)

Kvinnan kan byta när som helst från minipiller (från implantat eller hormonspiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa injektion), men bör i dessa fall rådas att dessutom använda en barriärmetod de första **9 dagarna** av tablettintag.

- Efter abort i första trimestern

Intaget kan påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor, se avsnitt Graviditet.

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen mellan dag 21 och 28 efter förlossningen eller aborten. Om kvinnan börjar intaget senare bör hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första **9 dagarna** av tablettintag. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

Om man har glömt att ta tabletter

Missade (vita) placebotabletter kan ignoreras. De bör emellertid kastas bort för att undvika att perioden mellan intag av aktiva tabletter oavsiktligen förlängs.

Följande råd gäller endast för glömda aktiva tabletter:

Om det har gått **högst 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är skyddet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits, kan skyddet vara nedsatt. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, **även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt.** Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt.

Beroende på vilken dag i cykeln som tabletten glömdes (se diagrammet nedan för detaljer) kan **extra skydd** (t.ex. en barriärmetod som kondom) behövas enligt följande principer:

DAG	Färg Innehåll av estradiolvalerat (EV)/dienogest (DNG)	Principer som ska följas om man glömt *en* tablett i mer än 12 timmar:
1 – 2	**Mörkgula tabletter** (3,0 mg EV)	- Ta den glömda tabletten omedelbart och följande tablett som vanligt (även om detta innebär att två tabletter måste tas en och samma dag) - Fortsätt att ta tabletterna som vanligt - Använd extra preventivmetod **under de kommande 9 dagarna**
3 – 7	**Röda tabletter** (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	**Ljusgula tabletter** (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	**Ljusgula tabletter** (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	- Kassera aktuell tablettkarta och börja omedelbart med den första tabletten i en ny tablettkarta - Fortsätt att ta tabletterna som vanligt - Använd extra preventivmetod **under de kommande 9 dagarna**
25 – 26	**Mörkröda tabletter** (1,0 mg EV)	- Ta den glömda tabletten omedelbart och följande tablett som vanligt (även om detta innebär att två tabletter måste tas en och samma dag) - Ingen extra preventivmetod är nödvändig
27 – 28	**Vita tabletter** (placebo):	- Kasta bort den glömda tabletten och fortsätt att ta tabletterna som vanligt - Ingen extra preventivmetod är nödvändig

Högst två tabletter får tas samma dag.

Om en kvinna har glömt att börja på en ny tablettkarta eller om hon har glömt en eller flera tabletter dag 3-9 på kartan finns det risk för att hon redan är gravid (om hon har haft samlag under de föregående

7 dagarna innan hon glömde tabletten). Ju fler glömda aktiva tabletter (av de med de två kombinerade aktiva innehållsämnena dag 3-24) och ju närmare placebotablettfasen glömskan skett, desto större är risken för graviditet.

Om kvinnan har glömt tabletter och bortfallsblödningen sedan uteblir i slutet av tablettkartan/början av en ny tablettkarta bör möjligheten av en graviditet övervägas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen vara ofullständig och ytterligare preventiva åtgärder bör vidtas.

Om kräkningar inträffar inom 3-4 timmar efter intag av aktiv tablett, ska nästa tablett tas så fort som möjligt, helst högst 12 timmar efter att den glömda tabletten skulle ha tagits. Om det har gått mer än 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits, gäller råden för glömda tabletter (se ”Om man har glömt att ta tabletter”). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste motsvarande tablett/tabletter tas från en annan blisterförpackning.

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar

Inga data finns tillgängliga för användning hos ungdomar under 18 år.

Äldre

Qlaira ska inte användas efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Qlaira är kontraindicerat hos kvinnor med allvarlig leversjukdom, se även avsnitt Kontraindikationer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Qlaira har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Qlaira diskuteras med kvinnan.
Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkaren/barnmorskan ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia har påbörjats ska lämpligt alternativ av preventivmedel användas pga risk för teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

Följande varningar och försiktighetsuppmaningar kommer i huvudsak från kliniska och epidemiologiska data för kombinerade p-piller som innehåller *etinylestradiol*.

Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Begränsade data tyder på att risken för VTE är ungefär**

densamma för Qlaira. Beslutet att använda en annan produkt (som Qlaira) än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Epidemiologiska studier med kvinnor som använder låg dos (<50 µg etinylestradiol) av kombinerade hormonella preventivmedel har visat att av 10 000 kvinnor kommer mellan 6 och 12 att utveckla VTE under ett år.

Av cirka 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6[1] att utveckla en VTE under ett år.

Begränsade epidemiologiska data tyder på att risken för VTE vid behandling med Qlaira är ungefär densamma som risken för andra kombinerade hormonella preventivmedel inklusive kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

Antalet VTE-händelser per år är med kombinerade hormonella preventivmedel med låg dos är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, till exempel i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artär er.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Qlaira är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt Kontraindikationer). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt Kontraindikationer).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m^2)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-pillret (vid elektiv kirur

Riskfaktor	Kommentar
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	gi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Qlaira inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukd om (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt Graviditet).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)
Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE
Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Qlaira är kontrainidcerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt Kontraindikationer). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt Kontraindikationer).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m^2)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.
Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetslöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).
Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

- Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid (> 5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultat av sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR =1,24) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Hepatit C

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde

läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT -förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt Interaktioner.

- Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Om kvarstående kliniskt betydelsefull hypertoni utvecklas under användningen av ett kombinerat p-piller är det emellertid att rekommendera att läkaren sätter ut p-pillret och behandlar hypertonin. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallstensbildning, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller tills resultat av leverfunktionsprover återgått till det normala. Vid recidiv av kolestatisk gulsot som först uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner bör användningen av kombinerade p-piller avbrytas.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, brukar inte doseringen behöva ändras hos diabetiker som använder kombinerade p-piller (innehållande < 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll när de tar kombinerade p-piller, speciellt under den första tiden.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt Biverkningar). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Östrogener kan orsaka vätskeretention och därför bör patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion stå under noggrann läkarkontroll. Patienter med terminal njurinsufficiens bör stå under noggrann läkarkontroll eftersom nivån av cirkulerande östrogener kan vara förhöjd efter administrering av Qlaira.

Detta läkemedel innehåller upp till 50 mg laktos per tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption.

- Läkarundersökning/konsultation

Innan användning av Qlaira påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt Kontraindikationer) och varningar (se avsnitt Varningar och försiktighet). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella tromboser, inklusive risken med Qlaira jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

- Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan vara reducerad i t.ex. följande situationer: glömda aktiva tabletter (avsnitt Dosering), gastrointestinala störningar under intag av aktiva tabletter (avsnitt Dosering) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (avsnitt Interaktioner).

- Cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Baserat på patientdagböcker från jämförande kliniska studier, var andelen kvinnor per cykel som upplever mellanblödning 10-18% för kvinnor som använder Qlaira.

Användare av Qlaira kan drabbas av amenorré utan att vara gravida. Baserat på patientdagböcker förekommer amenorré i cirka 15% av cyklerna.

Om Qlaira har tagits enligt anvisningarna i avsnitt Dosering, är kvinnan sannolikt inte gravid. Om Qlaira däremot inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit efter varandra, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda Qlaira.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och malignitet eller graviditet uteslutas. Endometrieundersökning kan också bli aktuellt.

Interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen för kombinerade p-piller i allmänhet eller har studerats vid kliniska studier med Qlaira.

- Andra läkemedels effekt på Qlaira

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller uteblivet skydd.

Hantering
Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling
Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tabletterna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste placebotabletter kasseras och nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart.
Långtidsbehandling
Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion), t.ex.

Barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramat och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (Hypericum perforatum).

I en klinisk studie ledde den potenta cytokrom P450 (CYP) 3A4-induceraren rifampicin till en signifikant minskning av steady state-koncentrationer och systemiska exponeringar av dienogest och estradiol. AUC (0-24h) av dienogest och estradiol i steady state minskade med 83 % respektive 44 %.

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:
När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagener öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör tillägg av en barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Ämnen som reducerar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Dienogest är ett substrat av CYP3A4.

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering med de potenta CYP3A4-hämmare kan öka plasmanivåerna av östrogen eller progestin, eller båda.

Samtidig användning med den potenta CYP3A4-hämmare ketokonazol ökade AUC (0-24 timmar) av dienogest och estradiol i steady state med 2,9 respektive 1,6 gånger. Samtidig administrering av den måttlig potenta hämmaren erytromycin ökade AUC (0-24 timmar) av dienogest och estradiol i steady state med 1,6 respektive 1,3 gånger.

- Qlairas effekt på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Följaktligen kan koncentrationen i plasma och vävnad antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Farmakokinetiken för nifedipin var inte påverkad av samtidig administrering av 2 mg dienogest + 0,03 mg etinylestradiol vilket bekräftar resultat av *in vitro*-studier som visar på att en hämning av CYP-enzymer orsakad av Qlaira är osannolik vid den terapeutiska dosen.

- Övriga interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Laboratorieprover
Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärar-) proteiner, till exempel kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laboratorievärden.

Graviditet

Graviditet
Qlaira ska inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användningen av Qlaira ska fortsatt intag avbrytas. Omfattande epidemiologiska studier med kombinerade p-piller som innehåller etinylestradiol har emellertid inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten. Djurstudier tyder inte på en risk för reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Qlaira (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan reducera mängden och ändra sammansättningen av bröstmjölken. Därför bör användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan har slutat amma helt. Små mängder av hormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken. Dessa mängder kan påverka barnet.

Fertilitet

Qlaira är indicerad för att förebygga graviditet. För mer information om hur fertiliteten återfås, se avsnitt Farmakodynamik.

Trafik

Inga studier har gjorts där påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner studerats. Inga effekter på förmågan att köra och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligaste rapporterade biverkningar med Qlaira vid användning som oralt preventivmedel eller för behandling av riklig menstruationsblödning hos kvinnor utan organisk patologi som önskar oral antikonception är akne, obehagskänsla i brösten, huvudvärk, mellanblödning, illamående, och viktökning.

Allvarliga biverkningar är arteriell och venös tromboembolism vilka diskuteras mer i avsnitt Varningar och försiktighet.

Tabell över biverkningar
Tabellen nedan rapporterar biverkningar i enlighet med MedDRAs organsystemklassificering (MedDRA-SOC). Den lämpligaste MedDRA-termen (version 12,0) används för att beskriva en viss biverkning. Synonymer och relaterade tillstånd är inte listade men bör också tas hänsyn till. Frekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Biverkningarna registrerades i fem fas III kliniska studier (N = 2 266 kvinnor som riskerade att bli gravida, N=264 kvinnor med dysfunktionell uterinblödning utan organisk patologi som önskar oral antikonception) och ansågs åtminstone möjligen relaterade till användning av Qlaira. Alla biverkningar beskrivna under frekvensen ’sällsynta’ förekom hos 1-2 frivilliga, vilket resulterar i < 0.1%.

N = 2 530 kvinnor (100,0%)

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till 1/1 000)
Infektioner och infestationer		Svampinfektion Vulvovaginal mykotisk infektion[1] Vaginal infektion	Candidiasis Oral herpes Inflammation i bäckenet Förmodad okulär histoplasmos Tinea versicolor Urinvägsinfektion Bakteriell vaginit
Metabolism och nutrition		Ökad aptit	Vätskeretention Hypertriglyceridemi
Psykiska störningar		Depression/nedstämdhet Känslomässiga störningar[2] Sömnlöshet Minskad libido[3] Mentala störningar Humörsvängningar[4]	Aggression Ångest Dysfori Ökad libido Nervositet Mardrömmar Rastlöshet Sömnrubbningar Stress
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk[5]	Yrsel Migrän[6]	Uppmärksamhetsstörningar Parestesi Vertigo
Ögon			Kontaktlinsintolerans Torra ögon Svullna ögon
Hjärtat			Hjärtinfarkt Hjärtklappning
Blodkärl		Värmevallningar Hypertoni	Blödande åderbråck Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE) Hypotoni Ytlig veninflammation Vensmärta
Magtarmkanalen	Buksmärta[7] Illamående	Diarré Kräkningar	Förstoppning Muntorrhet Dyspepsi Gastroesofagal refluxsjukdom
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymer[8]	Fokal nodulär hyperplasi i levern Kronisk kolecystit
Hud och subkutan vävnad	Akne[9]		

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till 1/1 000)
		Alopeci Hyperhidros Prurit[10] Utslag[11]	Allergiska hudreaktioner[12] Kloasma Dermatit Hirsutism Hypertrikos Neurodermatit Pigmenteringsrubbningar Seborré Hudrubbningar[13]
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Ryggvärk Värk i käke Tyngdkänsla
Njurar och urinvägar			Smärta i urinvägar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré Obehagskänsla i brösten[1][4] Dysmenorré Mellanblödning (Metrorragi)[15]	Bröstförstoring[16] Förtätning av bröstvävnaden Cervikal dysplasi Dysfunktionell blödning i livmodern Dyspareuni Fibrocystisk bröst-sjukdom Menorragi Menstruella störningar Äggstockscystor Bäckensmärta Premenstruellt syndrom Uterint leiomyom Uterinspasm Uterin/vaginal blödning inkl stänkblödning[17] Vaginala flytningar Vulvovaginal torrhet	Onormal bortfallsblödning Benign bröstneoplasm Bröstcancer *in situ* Bröstcystor Sekretion från brösten Cervikal polyp Cervix erytem Blödning vid samlag Galaktorré Genital blödning Hypomenorré Försening av menstruation Brusten äggstockscysta Vaginal odör Vulvovaginal brännande känsla Vulvovaginalt obehag
Blodet och lymfsystemet			Lymfadenopati
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Astma Dyspné Näsblödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Irritation Ödem[18]	Bröstsmärtor Sjukdomskänsla Feber
Undersökningar	Viktökning	Viktminskning Blodtrycksförändringar[19]	Onormalt cellprov från livmoderhalsen

[1]inklusive vulvovaginal candidainfektion och ett identifierat cervikalt fungusprov
[2]inklusive gråt och instabil affekt
[3]inklusive avsaknad av libido
[4]inklusive förändrat humör och humörsvängningar
[5]inklusive spänningshuvudvärk och sinushuvudvärk
[6]inklusive migrän med aura och migrän utan aura
[7]inklusive utspänd buk, smärta i övre och nedre buken
[8]inklusive ökad alanin-aminotransferas, ökad aspartat-aminotransferas och ökad gamma-glutamyltransferas
[9]inklusive pustulös akne
[10]inklusive generell pruritus och pruritus med utslag
[11]inklusive makulära utslag
[12]inklusive allergisk dermatit och urtikaria
[13]inklusive spänd hud
[14]inklusive smärta i brösten, bröstvårtsbesvär och smärta i bröstvårtan
[15]inklusive oregelbundna blödningar
[16]inklusive svullnad av brösten
[17]inklusive vaginal hemorragi, genital hemorragi och uterin hemorragi
[18]inklusive perifert ödem
[19]inklusive ökat blodtryck och minskat blodtryck

Beskrivning av utvalda biverkningar
En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt Varningar och försiktighet.

Förekomsten av amenorré och mellanblödningar, baserat på patientdagböcker, är sammanfattad i avsnitt Varningar och försiktighet Cykelkontroll.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller som beskrivs i avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet:

Tumörer

- Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är okänt. För ytterligare information, se avsnitten Kontraindikationer samt 4.4.
- levertumörer

Andra tillstånd

- erytema nodosum, erytema multiforme
- galaktorré
- hypertoni

- förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, migrän, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytisk uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot
- hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtomen av angioödem
- akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala
- kloasma
- överkänslighet (inklusive symtom som utslag, urtikaria)

Interaktioner
Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt Interaktioner).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Inga allvarliga och skadliga fall av överdosering har rapporterats. Symtom som kan uppträda vid överdos av aktiva tabletter är: illamående, kräkningar samt, hos unga flickor, lätt vaginal blödning. Det finns inga antidot och fortsatt behandling bör vara symtomatisk.

Farmakodynamik

Följande Pearl-index beräknades i kliniska studier som utförts med Qlaira i Europeiska Unionen och i USA/Kanada:

Pearl-index (18-50 år)
Metodfel: 0,42 (övre gräns 95% konfidensintervall 0,77)
Användarfel + metodfel: 0,79 (övre gräns 95% konfidensintervall 1,23)

Pearl-index (18-35 år)
Metodfel: 0,51 (övre gräns 95% konfidensintervall 0,97)
Användarfel + metodfel: 1,01 (övre gräns 95% konfidensintervall 1,59)

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller är baserad på interaktioner mellan olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovulationshämning, förändringen i cervixsekretet, och förändringar i endometriet.

I en hämningsstudie av ägglossningen som pågick under tre cykler resulterade behandling med Qlaira att den follikulära utvecklingen hos majoriteten av kvinnorna undertrycktes. Under cykeln efter behandlingen återgick ovarieaktiviteten till samma nivåer som före behandlingen.

Qlaira doseras med stegvis minskning av östrogen samt stegvis ökning av progestin vilken kan användas för behandling av riklig menstruationsblödning utan organisk patologi, symtom som ibland kallas för dysfunktionell uterinblödning (DUB).

Två multicenter, dubbelblinda, randomiserade studier med liknande design utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av Qlaira hos kvinnor med symtom av DUB, som önskade oral kontraception. Totalt randomiserades 269 kvinnor till Qlaira och 152 patienter till placebo.

Efter 6 månaders behandling hade median av menstruationsblödning minskat med 88% från 142 ml till 17 ml hos kvinnor behandlade med Qlaira jämfört med 24% från 154 ml till 117 ml i placebogruppen.

Efter 6 månaders behandling var 29% i Qlaira-gruppen helt symtomfri från DUB jämfört med 2% i placebogruppen.

Östrogenet i Qlaira är estradiolvalerat, en ester av det naturliga humana 17ß-estradiol (1 mg estradiolvalerat motsvarar 0,76 mg 17ß-estradiol). Detta östrogen skiljer sig från östrogenerna etinylestradiol eller dess prodrog mestranol som används i andra kombinerade p-piller, då det saknar en etinylgrupp i positionen 17-alfa.

Dienogest är ett nortestosteronderivat utan androgen effekt men med en antiandrogen aktivitet som motsvarar ungefär en tredjedel av den för cyproteronacetat. Dienogest binder till progesteronreceptorn i den humana livmodern med bara 10 % av den relativa affiniteten av progesteron. Trots den låga affiniteten för progesteronreceptorn har dienogest en påtaglig progestogen effekt *in vivo.* Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Endometriehistologi undersöktes i en subgrupp av kvinnor (n=218) i en klinisk studie efter 20 behandlingscykler. Inga onormala resultat observerades.

Farmakokinetik

- Dienogest

Absorption
Dienogest som administreras oralt absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer, 90,5 ng/ml, uppnås cirka en timme efter oral administrering av Qlaira-tabletten innehållande 2 mg estradiolvalerat + 3 mg dienogest. Biotillgängligheten är cirka 91 %. Dienogests farmakokinetik är dosproportionell inom dosintervallet 1–8 mg.

Samtidigt födointag har ingen klinisk relevant effekt på hastigheten och omfattningen av dienogests absorption.

Distribution
En relativt hög andel, 10 %, av cirkulerande dienogest återfinns i fri form, medan cirka 90 % binder ospecifikt till albumin. Dienogest binder inte till de specifika transportproteinerna SHBG och CBG. Distributionsvolymen i steady state (V_{d},ss) för dienogest är 46 l efter intravenös administrering av 85 µg ^{3}H-dienogest.

Metabolism
Dienogest metaboliseras nästa fullständigt via de kända vägarna för steroidmetabolism (hydroxylering, konjugering), huvudsakligen via CYP3A4. De farmakologiskt inaktiva metaboliterna utsöndras snabbt vilket

resulterar i att dienogest är den största fraktionen i plasma och står för ungefär 50 % av cirkulerande komponenter härstammande från dienogest. Total clearance efter intravenös administrering av ^{3}H-dienogest beräknades till 5,1 l/h.

Elimination
Halveringstiden i plasma för dienogest är cirka 11 timmar. Dienogest metaboliseras i en omfattande grad och endast 1 % av läkemedlet utsöndras oförändrat. Utsöndring i urin och feces sker i ett förhållande på cirka 3:1 efter oral administrering av 0,1 mg/kg. Efter oral administrering elimineras 42 % av dosen under de första 24 timmarna och 63 % inom 6 dagar genom renal utsöndring. Sammantaget utsöndras 86 % av dosen i urin och feces inom 6 dagar.

Steady state
Dienogests farmakokinetik påverkas inte av SHBG-nivåerna. Steady state uppnås efter 3 dagar med samma dosering av 3 mg dienogest i kombination med 2 mg estradiolvalerat. De lägsta, maximala och genomsnittliga serumkoncentrationerna av dienogest i steady state är 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml respektive 33,7 ng/ml. Det genomsnittliga ackumuleringsförhållandet för AUC (0-24 timmar) fastställdes till 1,24.

- Estradiolvalerat

Absorption
Efter oral administrering absorberas estradiolvalerat fullständigt. Klyvning till estradiol och valersyra sker under absorptionen i tarmens slemhinna eller under den första passagen genom levern. Detta ger upphov till estradiol och dess metaboliter estron och estriol. Maximala serumkoncentrationer av estradiol, 70,6 pg/ml, uppnås mellan 1,5 och 12 timmar efter intag av en enda tablett innehållande 3 mg estradiolvalerat dag 1.

Metabolism
Valersyra metaboliseras mycket snabbt. Efter oral administrering är cirka 3 % av dosen direkt biotillgänglig som estradiol. Estradiol genomgår en omfattande första passageeffekt och en avsevärd del av administrerad dos metaboliseras redan i den gastrointestinala mukosan. Tillsammans med den presystemiska metabolismen i levern metaboliseras cirka 95 % av den oralt administrerade dosen innan den kommer in i den systemiska cirkulationen. De huvudsakliga metaboliterna är estron, estronsulfat och estronglukuronid.

Distribution
I serum är 38 % av estradiol bundet till SHBG, 60 % till albumin och 2-3 % cirkulerar i fri form. Estradiol kan till en liten grad inducera serumkoncentrationerna av SHBG på ett dosberoende sätt. Dag 21 i behandlingscykeln var SHBG cirka 148 % av baslinjen. Det minskade till cirka 141 % av baslinjen till dag 28 (slutet på placebofasen). En skenbar distributionsvolym på cirka 1,2 l/kg fastställdes efter intravenös administrering.

Elimination
Halveringstiden i plasma för cirkulerande estradiol är cirka 90 min. Efter oral administrering ser situationen emellertid annorlunda ut. Till följd av den stora cirkulerande mängden av östrogen-sulfater och glukuronider samt det enterohepatiska kretsloppet, utgör den slutliga halveringstiden för estradiol efter oral administrering en sammansatt parameter, som är beroende av alla dessa processer, och ligger inom ett intervall på cirka 13-20 timmar.

Estradiol och dess metaboliter utsöndras i huvudsak i urinen, medan cirka 10 % utsöndras i avföringen.

Steady state

Estradiols farmakokinetik påverkas av SHBG-nivåer. Hos unga kvinnor är de uppmätta plasmanivåerna av estradiol en sammansättning av endogent estradiol och det estradiol som genereras från Qlaira. Under behandlingsfasen med 2 mg estradiolvalerat + 3 mg dienogest är de maximala och genomsnittliga serumkoncentrationerna av estradiol 66,0 pg/ml respektive 51,6 pg/ml vid steady state. Under hela 28-dagarscykeln upprätthölls stabila lägsta koncentrationer av estradiol på mellan 28,7 pg/ml och 64,7 pg/ml.

Specifika populationer

Qlairas farmakokinetik har inte undersökts hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på konventionella studier av upprepad dostoxicitet, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet. En karcinogenicitets-studie med dienogest på mus och en mer begränsad studie på råtta visade ingen ökning av tumörer, men det är emellertid väl känt att könshormoner kan främja tillväxt av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablettkarta (28 filmdragerade tabletter) innehåller i följande ordning:
2 mörkgula tabletter, vardera innehållande 3 mg estradiolvalerat
5 röda tabletter, vardera innehållande 2 mg estradiolvalerat och 2 mg dienogest
17 ljusgula tabletter, vardera innehållande 2 mg estradiolvalerat och 3 mg dienogest
2 mörkröda tabletter, vardera innehållande 1 mg estradiolvalerat
2 vita tabletter innehåller inga aktiva substanser

Hjälpämne med känd effekt: Laktos (ej mer än 50 mg per tablett)

Förteckning över hjälpämnen

Aktiva filmdragerade tabletter	Filmdragerade placebotabletter (inaktiva)
Tablettkärna:	
Laktosmonohydrat	Laktosmonohydrat
Majsstärkelse	Majsstärkelse
Pregelatiniserad majsstärkelse	Povidon K25 (E1201)
Povidon K25 (E1201)	Magnesiumstearat (E572)
Magnesiumstearat (E572)	
Tablettfilmdragering:	
Hypromellos typ 2910 (E464)	Hypromellos typ 2910 (E464)
Makrogol 6000	Talk (E553b)
Talk (E553b)	Titandioxid (E171)
Titandioxid (E171)	
Järnoxid, röd (E172)	
och/eller	
Järnoxid, gul (E172)	

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Dienogest

Miljörisk: Användning av dienogest har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Dienogest är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Dienogest har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}*A*(100-R)$ = 0.0023 µg/L

Where:

A = 16.69 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA / LIF)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = $10 *10^{6}$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies*

*Algae (*green algae*, Desmodesmus subspicatus):*

NOEC 72 hours (growth rate) > 16300 µg/L, E_rC_{50} 72 hours (growth rate) > 16300 µg/L. Guideline OECD 201. (Reference II)

*Crustacean (*waterflea, *Daphnia magna):*

Acute toxicity

EC_{50} 48 hours (immobilization) > 21500 µg/L. Guideline OECD 202. (Reference III)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction, mortality) ≥ 492 µg/L. Guideline OECD 211. (Reference IV)

*Fish (*fathead minnow, *Pimephales promelas*):

Acute toxicity

LC_{50} 96 hours (survival) ≥ 22200 µg/L. Guideline OECD 203. (Reference V)

Chronic toxicity

NOEC 21+26 d pre-exposure days (hatch and survival) = 0.064 µg/L. Guideline OECD 210 (extended). (Reference IV)

NOEC 61 days post hatch (hatch and survival) = 0.036 µg/L. Guideline OECD 210 (extended). (Reference VII)

The PNEC was calculated by division of the lowest effect level (NOEC) of the most sensitive taxonomic group considering an appropriate assessment factor (AF). The most sensitive taxonomic group were fish

and the lowest effect level was reported as NOEC = 0.036 mg/L. The regulatory default standard AF of 10 was used, which is applicable when there are chronic aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustaceans, and fish).
PNEC = 0.036 µg/L / 10 = 0.0036 µg/L

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with 0.0023 µg/L / 0.0036 µg/L = 0.64.
Justification of chosen environmental risk phrase:
A risk quotient between 0.1 and 1 qualifies for the phrase “Use of dienogest has been considered to result in low environmental risk.”.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:
Dienogest was studied for aerobic biodegradability in water in a manometric respiration test according with activated municipal sewage sludge. The test item was introduced into the test system at a concentration of approximately 70 mg/L. The study reported less than 3 % biodegradation of dienogest in 28 days. Guideline OECD 301. (Reference VIII)
Simulation studies:
The transformation of dienogest in sediments and natural water was assessed in two different aerobic sediment/water systems. Dienogest was incubated in glass vessels containing sediment and overlaying water over 100 days. The results of the study indicate that dienogest is distributed to the sediment compartment, since dienogest was removed to more than 97 % from the water phase after 100 days. The disappearance half-life DT50 in water could be determined but there was no ultimate biodegradation in sediment or the total test system.
with 5.7 and 12.3 days for the fine and coarse sediment, respectively. There was no ultimate biodegradation and the DT50 could therefore not be calculated for sediment or the total test system.
This study reported a half-life of substance dienogest in water DT_{50} = 5.7-12.3 days, while no DT_{50} could be determined in sediment/total system and is therefore considered > 120 days. Guideline OECD 308. (Reference IX)

Abiotic degradation

Hydrolysis:
Dienogest was reported to be hydrolytically stable. Guideline OECD 111. (Reference X)
Justification of chosen degradation phrase:
Dienogest established a DT_{50} > 120 d for the total system and is resistant to hydrolysis, which qualifies for the phrase “dienogest is potentially persistent.”.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
The log D_{ow} was reported with 1.6 at pH 7. Guideline OECD 117. (Reference XI)
Justification of chosen bioaccumulation phrase:
As the log D_{ow} was < 4 dienogest is not considered bioaccumulative which qualifies for the phrase “dienogest has low potential for bioaccumulation.”.

Excretion (metabolism)

Systemically available dienogest is mainly excreted in the hydroxylated form, a small fraction (6-8 %) has been detected unchanged or as conjugate in urine (Reference XII, XIII)

References

I. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.
II. Growth inhibition test of dienogest (ZK 37659) on the green algae Desmodesmus subspicatus. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20030171, report no. A27674 (2005)
III. Acute immobilization test of dienogest (ZK 37659) with Daphnia magna. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20030176, report no. A16845 (2005)
IV. Reproduction study of dienogest (ZK 37659) in Daphnia magna. Nonclinical Drug Safety, Bayer Pharma AG, study no. TXST20070010, report no. A36812 (2007)
V. Acute immobilization test of dienogest (ZK 37659) with fathead minnow (Pimephales promelas). Analytical Development Physical Chemistry, Bayer HealthCare AG, study no TXST20030162, report no. A20904
VI. Short-term reproduction test with dienogest (ZK 37659) on the fathead minnow (Pimephales promelas). Analytical Development Physical Chemistry, Bayer HealthCare AG, study no TOXT5079180, report no. A43764
VII. Fish extended early life-stage test with dienogest (ZK 37659) on the fathead minnow (Pimephales promelas). Analytical Development Physical Chemistry, Bayer HealthCare AG, study no TOXT6079974, report no. A46535
VIII. Study on the biodegradability of dienogest (ZK 37659) in the manometric respiration test. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20030132, report no. A16840
IX. Aquatic sediment study (aerobic) with dienogest (ZK 37659). Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no. TOXT8078698, report no. A42734
X. Dienogest/ZK 37659/Report on physicochemical properties/Rate of hydrolysis. Analytical Development Physical Chemistry, Schering AG, study no. 05600183, report no. A28384
XI. Dienogest/ZK 37659/Report on physicochemical properties/Partition coefficient octanol water (HPLC method). Analytical Development Physical Chemistry, Schering AG, study no. 05600195, report no. A28147.
XII. Detection and identification of STS 557 metabolites in human (female) urine by liquid chromatography coupled to mass spectrometry. Biotec Centre, Orleans, France. ScheringAG/Biotec Centre, Orleans, France. Original Study No.: 98124, report no. B455 (1994)
XIII. Tolerability and pharmacokinetics of a single oral dose of DNG in healthy adult Japanese females. Schering AG/Mochida Japan, Original Study no. N/Ap, report no. A00681 (1997)

Estradiol

Miljörisk: Användning av estradiol har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Estradiol bryts ned långsamt i miljön.
Bioackumulering: Estradiol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Estradiol valerate, estradiol hemihydrate

Estradiol valerate is an ester of estradiol. Estradiol hemihydrate is estradiol containing one molecule of water per molecule estradiol. The biological active moiety of these compounds is 17ß-estradiol. Therefore, this classification is based on estradiol.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

In order to normalize the different estradiol esters on the active ingredient estradiol, all sales volumes are adjusted to the molecular weight of estradiol. For polyestradiol phosphate the molecular weight of one unit estradiol phosphate is used.

Estradiol	272.4 g/Mol	--
Estradiol valerate	356.5 g/Mol	0.75
Estradiol hemihydrate	562.8 g/Mol	0.48

PEC is calculated according to the following formula:
PEC (µg/L) = (A*10^9*(100-R)) / (365*P*V*D*100) = 1.5*10^-6*A*(100-R)

Where:
A = 24.08 kg estradiol equivalents as the total of 19.02 kg estradiol valerat and 19.72 kg estradiol hemihydrate (total sales data in Sweden in 2019 from IQVIA database).
R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.
P = number of inhabitants in Sweden = 9*10^6
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (1)(1)
D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (1)

Based on this formula and data the PEC was calculated as 0.0036 µg/L = 3.6 ng/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

(All studies were performed with estradiol as active moiety in estradiol-esters such as valerate or hemihydrate)
Algae (Desmodesmus subspicatus):
EC50 72 h (growth inhibition, growth rate) = > 3100 µg/L (as estradiol) (OECD TG 201).
(2)(1)
Crustacean (waterflea Daphnia magna):
Chronic toxicity NOEC 21 days (reproduction) = ≥
139 µg/L (reproduction, mortality) (FDA TAD 4.09). (3)
Fish:
Acute toxicity (Rainbow trout Oncorhynchus mykiss)
LC50 96 h (mortality) = > 500 µg/L (guideline FDA TAD 4.11). (4)
Chronic toxicity (fathead minnow Pimephales promelas):
EC10 56 d (weight) = 0.008 µg/L (EPA FIFRA Subdev. E, 72-5). (5)

The lowest chronic NOEC or EC10 was determined with fish (*Pimephales promelas*) and used to calculate the PNEC applying an assessment factor of 10: 0.008 µg/L / 10 = 0.0008 µg/L = 0.8 ng/L.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The PEC/PNEC ratio calculates as 3.6 ng/L / 0.8 ng/L = 4.5, i.e. the ratio is > 10, which justifies the phrase "Use of estradiol has been considered to result in moderate environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: not readily biodegradable, but significant mineralization

Estradiol was studied for aerobic biodegradability in a study according to OECD 301 B and in two studies according to FDA TAD 3.11. In all studies, estradiol was determined to degraded to more than 60 % after 28 days, however, failing the criterion for ready biodegradation.(6)(7)(8)

Abiotic degradation

Hydrolysis: Estradiol is hydrolytically stable (9).
Due to the high mineralization rate in the ready biodegradability test, the phrase “estradiol (as valerate or hemihydrate) is slowly degrading in the environment” applies.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient: Log KOW 4.03 (FDA TAD 3.02) (10).
In addition, a bioaccumulation study according to OECD TG 305 was conducted (11). 20 fish (Lepomis macrochirus) were exposed to14C labeled estradiol as well as 40 fish in the tap water control and exposed for an uptake period of 22 days, followed by 8 days depuration.There were 2 replicates per treatment and 1 for the control.

The test substance solution was delivered continuously to the tanks. The nominal concentration of estradiol in the water was 276 ng/L. The concentration of the test substance in the fish and in the water was determined in the uptake and depuration phase of the test.
The 14C concentration in the fish was analyzed by liquid scintillation after oxidative degradation of the fish in samples taken on day 4, 6, 10, 14, 21, 24, 26, and 30. The 14C concentration in the water was analyzed by liquid scintillation in samples taken at the same time points.

The bioconcentration factor in fish (BCFss) was calculated as the ratio of the mean values of the 14C concentration in fish and in water.
The BCFss was 108.8 (normalized to 6% lipid: 85.9). The uptake rate constant (k1) was 1.1, the depuration rate constant (k2) was -2.2. The DT50 for depuration was determined with 3.2 days, indicating a rapid turnover of estradiol. This finding could be expected, since estradiol is an endogenous hormone metabolized rapidly during normal physiological processes.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
The log KOW of 4.03 fulfills the screening criterion, while the BCF of 108.8 is clearly below the threshold of 500. Therefore, the phrase “The substance has a low potential for bioaccumulation” applies.

Excretion (metabolism)

Estradiol valerate are readily cleaved into estradiol and valeric acid. Estradiol undergoes the same metabolic pathways as endogenous estrogen, i.e. it is further metabolized into the major metabolites estrone, estriol, estrone sulfate and estrone glucuronide (12), (13), (14).

PBT/vPvB assessment

As the BCF of estradiol is 108.8 and clearly below the threshold of 2000 the substance is not PBT or vPvB.

References

(1) ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_ en.htm
(2) Growth inhibition test with estradiol (ZK 5018) on the green algae Desmodesmus subspicatus. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20020260, report no. A30506 (2006)
(3) Reproduction and chronic immobilization study of estradiol in Daphnia magna. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX96156, report no. AQ94 (2001)

(4) Acute toxicity of 17β-estradiol with the rainbow trout. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX95070, report no. A05662 (2001)
(5) Evaluation of the reports entitled: [14C]Ethinylestradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (Pimephales promelas); [14C]Ethinylestradiol – Extended early life-stage toxicity test with fathead minnow (Pimephales promelas); [14C]Ethinylestradiol – Partial life-cycle toxicity test with adult fathead minnow (Pimephales promelas); 17β estradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (Pimephales promelas); 17β estradiol – Extended early life-stage toxicity test with fathead minnow (Pimephales promelas); 17β estradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (Pimephales promelas). Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST19960143, report no. No. B945 (1999)
(6) Study of aerobic biodegradability of estradiol. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX95270, report no. A05658 (2001)
(7) Study on the biodegradability of estradiol in the CO2-evolution test (Modified Sturm- Test). Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST19970041, report no.
A05659 (2001)
(8) Study of aerobic biodegradability of estradiol. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX96181, report no. A05814 (2001)
(9) Estradiol/ZK 5018/Report on physicochemical properties/Rate of hydrolysis. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. 0353, report no. N408 (2001)
(10) Estradiol/ZK 5018/Report on physicochemical properties/Water solubility/Noctanol/ water partition coefficient. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. 2966, report no. A02014 (2000)
(11) Bioconcentration flow-through fish test with estradiol [BAY 86-5435 (14-C)].
Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no. TOXT7082197, report no. A52549 (2011)
(12) Hobkirk, R., Mellor, J. D., Nilsen, M.: In vitro metabolism of 17β-estradiol by human liver tissue. Can. J. Biochem. 53, 903-906 (1975). (1.6.1.3.1 Hobkirk et al. 1975)
(13) Lievertz, R.W.: Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. Am. J. Obstet.
Gynecol. 156, 1289-1293 (1987). (1.6.1.3.1 Lievertz 1987)
(14) Slaunwhite, R.W, Kirdani, R.Y., Sandberg A.A.: Metabolic aspects of estrogens in man. In: Greep, R. O., Astwood, E. B. (Eds.): Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology, Vol. 2, Female Reproductive Sytem, part 1, Chapter 21, American Physiology Society, Washington DC, 1973, pp. 485-523. (1.6.1.3.1 Slaunwhite et al.
1973)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Mörkgul filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna ”DD” i en liksidig sexhörning.

Röd filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna ”DJ” i en liksidig sexhörning.

Ljusgul filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna ”DH” i en liksidig sexhörning.

Mörkröd filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna ”DN” i en liksidig sexhörning.

Vit filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna ”DT” i en liksidig sexhörning.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett Tabletterna är runda med bikonvexa ytor och har på ena sidan en märkning i en liksidig sexhörning. Mörkgula tabletter märkta med DD. Röda tabletter märkta med DJ. Ljusgula tabletter märkta med DH. Mörkröda tabletter märkta med DN. Vita tabletter märkta med DT.
3 x 28 tablett(er) blister, 302:23, (F), Övriga förskrivare: barnmorska