

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qlaira, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga voldikpakend (28 õhukese polümeerikattega tabletti) sisaldab järgmises järjestuses:

2 tumekollast tabletti, igaihes 3 mg östradioolvaleraati;

5 punast tabletti, igaihes 2 mg östradioolvaleraati ja 2 mg dienogesti;

17 helekollast tabletti, igaihes 2 mg östradioolvaleraati ja 3 mg dienogesti;

2 tumepunast tabletti, igaihes 1 mg östradioolvaleraati;

2 valget tabletti, mis ei sisalda toimeaineid.

Tedaolevat toimet omav abiaine: laktoos (mitte rohkem kui 50 mg tabletis)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tumekollane ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on korrapärase kuusnurga sees märgistus „DD”.

Punane ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on korrapärase kuusnurga sees märgistus „DJ”.

Helekollane ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on korrapärase kuusnurga sees märgistus „DH”.

Tumepunane ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on korrapärase kuusnurga sees märgistus „DN”.

Valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on korrapärase kuusnurga sees märgistus „DT”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Vererohkete menstruatsioonide ravi orgaanilise patoloogiata naistel, kes soovivad suukaudset kontratseptsiooni.

Qlaira väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse naisel käesoleval hetkel esinevaid individuaalseid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski selle ravimiga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Suukaudne.

Annustamine

Kuidas Qlaira't võtta

Tablette tuleb võtta pakendil märgitud järjekorras, iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga. Tablette tuleb võtta pidevalt. 28 päeva järjest tuleb iga päev võtta üks tablett. Iga järgmist pakendit tuleb alustada päev pärast seda, kui eelmisest voldikpakendist võeti viimane tablett. Menstruatsioonilaadne veritsus algab tavaliselt pakendi viimaste tablettide võtmise ajal ja see ei pruugi lõppeda enne järgmise voldikpakendi alustamist. Osal naistel algab veritsus pärast esimeste tablettide võtmist uuest voldikpakendist.

Kuidas alustada Qlaira kasutamist

Eelnevalt ei ole hormonaalseid kontratseptiive kasutatud (eelmisel kuul)

Tablettide võtmist tuleb alustada naise loomuliku tsükli esimesel päeval (st vereerituse esimesel päeval).

Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv/KSK), tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt

Qlaira võtmist tuleb alustada järgmisel päeval pärast varem kasutatud KSK viimase toimeainet sisaldava tableti võtmist. Tuperõnga või transdermaalse plaastri puhul tuleb Qlaira kasutamist alustada vahendi eemaldamise päeval.

Üleminek ainult kollaskehahormooni sisaldavalt meetodilt („minipillid“, süstid, implantaat) või kollaskehahormooni vabastavalt emakasiseselt vahendilt

Naine võib „minipillilt“ Qlaira kasutamisele üle minna ükskõik millisel päeval (implantaadi või emakasisese vahendi kasutamisel – selle eemaldamise päeval; süstitava ravimi kasutamisel – päeval, kui peaks tehtama järgmine süst). Kõigil neil juhtudel peab esimesed **ühiksa päeva** kasutama lisaks barjäärimeetodit.

Pärast esimese trimestri aborti

Qlaira kasutamist võib alustada kohe. Sel juhul pole vaja lisaks muid rasestumisvastaseid meetodeid kasutada.

Pärast sünnitust või teise trimestri aborti

Imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

Qlaira kasutamist tuleks alustada 21 kuni 28 päeva pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Kui alustatakse hiljem, peab esimesed **ühiksa päeva** kasutama lisaks barjäärimeetodit. Kui naine on juba seksuaalvahekorras olnud, tuleb enne KSK kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Tabletivõtmise unustamine

Vahelejäänud (valged) platseebotabletid võib jätta tähelepanuta. Siiski tuleks need ära visata, et vältida ajavahemiku tahtmatut pikendamist toimeainet sisaldavate tablettide võtmise vahel.

Alljärgnev teave puudutab ainult vahelejäänud toimeainet sisaldavaid tablette.

Kui naine on jäänud ükskõik millise tableti võtmisega hiljaks **vähem kui 12 tundi**, siis rasestumisvastane kaitse ei vähene. Naine peab tableti võtma niipea, kui see talle meenub ja võtma järgmised tabletid tavalisel ajal.

Kui naine on jäänud ükskõik millise tableti võtmisega hiljaks **rohkem kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane kaitse väheneda. Naine peab vahelejäänud tableti võtma niipea, kui see talle meenub, **isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samaaegselt**. Seejärel jätkab ta tablettide võtmist tavalisel ajal.

Sõltuvalt tsükli päevast, mil tableti võtmine vahele jäi (vt täpsemalt allolevast tabelist), tuleb kasutusele võtta **kontratseptiivsed lisameetmed** (nt barjäärimeetod, nagu kondoom) vastavalt järgmistele põhimõtetele.

PÄEV	Värv Östradioolvaleraadi (ÖV)/dienogesti (DNG) sisaldus	Põhimõtted, mida järgida siis, kui vahele jäi üks tablett ja möödunud on rohkem kui 12 tundi:
1...2	Tumekollased tabletid (3,0 mg ÖV)	<ul style="list-style-type: none"> - Võtke vahelejäänud tablett kohe ja järgmine tablett tavapärasel ajal (isegi kui see tähendab, et võtate ühel päeval kaks tabletti). - Jätkake tablettide võtmist tavalisel viisil. - Kasutage järgmise üheksa päeva vältel kontratseptiivseid lisameetmeid.
3...7	Punased tabletid (2,0 mg ÖV + 2,0 mg DNG)	
8...17	Helekollased tabletid (2,0 mg ÖV + 3,0 mg DNG)	
18...24	Helekollased tabletid (2,0 mg ÖV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> - Visake ära hetkel kasutatav voldikpakend ja alustage kohe uue voldikpakendi esimese tabletiga. - Jätkake tablettide võtmist tavalisel viisil. - Kasutage järgmise üheksa päeva vältel kontratseptiivseid lisameetmeid.
25...26	Tumepunased tabletid (1,0 mg ÖV)	<ul style="list-style-type: none"> - Võtke vahelejäänud tablett kohe ja järgmine tablett tavapärasel ajal (isegi kui see tähendab, et võtate ühel päeval kaks tabletti). - Kontratseptiivsed lisameetmed ei ole vajalikud.
27...28	Valged tabletid (platseebod)	<ul style="list-style-type: none"> - Visake vahelejäänud tablett ära ja jätkake tablettide võtmist tavalisel viisil. - Kontratseptiivsed lisameetmed ei ole vajalikud.

Ühel päeval ei tohi võtta rohkem kui kaks tabletti.

Kui naine unustas uut pakendit alustada või jättis tableti(d) võtmata pakendi 3. kuni 9. päeval, võib ta olla rase (seda juhul, kui naine oli seksuaalvahekorras 7 päeva jooksul enne tablettide võtmise unustamist). Mida rohkem tablette jääb võtmata (nendest, mis sisaldavad kahte toimeainet; päevad 3...24) ja mida lähemal ollakse platseebotableti võtmise faasile, seda suurem on rasestumisoht.

Kui naisel jäid tabletid vahele ja tal ei teki pakendi lõpetamisel / uue pakendi alustamisel vaheveritsust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitused seedetrakti häirete puhuks

Seedetrakti raskete häirete korral (nt oksendamine või kõhulahtisus) ei pruugi toimeained täielikult imenduda ja kasutama peab täiendavat rasestumisvastast vahendit.

Kui kasutaja oksendab 3...4 tundi pärast toimeainet sisaldava tableti võtmist, tuleb võtta uus tablett niipea kui võimalik. Võimalusel tuleb uus tablett võtta 12 tunni jooksul tavapärasest tablettivõtmise kellaajast. Kui möödub rohkem kui 12 tundi, tuleb rakendada vahelejäänud tablette puudutavaid soovitusi (vt lõik "Tablettivõtmise unustamine"). Kui naine ei soovi muuta oma tablettide võtmise tavalist skeemi, peab ta võtma vastava(d) lisatabletti(d) teisest pakendist.

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed ja noorukid

Puuduvad andmed Qlaira kasutamise kohta alla 18-aastastel neidudel.

Eakad patsiendid

Qlaira ei ole näidustatud pärast menopausi.

Maksakahjustusega patsiendid

Qlaira on vastunäidustatud raske maksahaigusega naistele. Vaata ka lõik 4.3.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole Qlaira kasutamist uuritud.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui ükskõik milline nendest seisunditest tekib KHK kasutamise ajal esimest korda, tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - o Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - o Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - o Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - o Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - o Suur risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Raske maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvajate (hea- või pahaloomuline) olemasolu või esinemine anamneesis.
- Hormoonsõltuvad pahaloomulised seisundid (nt suguorganite- või rinnanäärmevähk) või nende kahtlus.
- Ebaselge põhjusega vaginaalne veritsus.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Qlaira sobivust arutada koos naisega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Qlaira kasutamine tuleb katkestada.

Teadaoleva või kahtlustatava VTE või ATE korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Antikoagulant-ravi (kumariinid) teratogeense toime tõttu tuleb antikoagulant-ravi alustamisel kasutada mõnda teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

Järgmised hoiatused ja ettevaatusabinõud põhinevad peamiselt etünüülöstradioli sisaldavate KSK-de kliinilistel ja epidemioloogilistel andmetel.

- **Vereringe häired**

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga; piiratud andmed viitavad, et Qlaira VTE tekkerisk on nendega sarnane. Otsus mis tahes muu ravimi (nt Qlaira) kasutamise kohta, mis ei ole teadaolevalt madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab KHK-de kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

Naistel, kes ei kasuta KHK-sid ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

Epidemioloogilistes uuringutes naistega, kes kasutasid väikeseannuselisi kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (< 50 µg etüüülöstradioli), ilmnes, et VTE tekkis ühe aasta jooksul ligikaudu 6...12 naisel 10 000-st.

Hinnanguliselt tekib 10 000-st naisest, kes kasutavad levonorgestreeli sisaldavat KHK-d ligikaudu kuuel¹ VTE ühe aasta jooksul.

Piiratud epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et Qlaira kasutamisega kaasnev VTE risk võib olla samas vahemikus teiste KHK-dega, sh levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

VTE juhtude arv aastas väikeseannuseliste KHK-de kasutamisel on väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites.

VTE riskifaktorid

KHK kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suureneda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel).

Qlaira on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma	Nendel juhtudel on soovitatav pilli kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taas alustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud

¹ Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui Qlaira kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

Puudub üksmeel varikoosete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistele kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, köha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

ATE riskifaktorid

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). Qlaira on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite

summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungival soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

Sümptomite ilmnemisel tuleb naistele soovitada kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalgas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimise raskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (*transient ischaemic attack*, TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Kasvajad

Mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud, et KSK-de pikaajaline kasutamine (> 5 aastat) suurendab emakakaelavähi riski, kuid jätkub poleemika selle üle, millises ulatuses saab käesolevat leidu omistada segavatele mõjudele, nt seksuaalkäitumisele ja muudele teguritele, nt inimese papilloomiviiruse (HPV) esinemisele.

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et naistel, kes hetkel kasutavad KSK-d, on rinnanäärmevähi suhteline risk natuke suurenenud (RR = 1,24). Ülemäärane risk kaob järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK kasutamise lõpetamist. Et rinnanäärmevähki esineb alla 40-aastastel

naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnooside suurem arv hetkel või hiljuti KSK-d kasutanud naiste seas väike võrreldes rinnanäärmevähi üldriskiga. Need uuringud ei anna tõendeid põhjusliku seose kohta. Suurenenud riski võib põhjustada rinnanäärmevähi varasem diagnoos KSK kasutajatel, KSK-de bioloogilised toimed või mõlemad variandid koos. KSK-d kasutanud naistel diagnoositud rinnanäärmevähi juhud on reeglina kliiniliselt vähem arenenud kui naistel, kes ei ole ravimit mitte kunagi kasutanud.

Harvadel juhtudel on KSK-de kasutajatel teatatud healoomulistest maksakasvajatest ja veelgi harvem pahaloomulistest maksakasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvaja viinud eluohtliku kõhusisese verejooksu tekkeni. Tugeva ülakõhuvalu, maksa suurenemise või kõhusisese verejooksu nähtude tekke korral tuleb KSK kasutavatel naistel arvestada diferentsiaaldiagnoosis ka maksakasvaja võimalusega.

Muud seisundid

Naistel, kellel on hüpertriglütserideemia või kelle perekonnas see haigus esineb, võib KSK-d kasutades olla suurem risk pankreatiidi tekkeks.

Ehkki paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on teatatud vererõhu väikesest tõusust, on kliiniliselt olulist vererõhu tõusu esinenud harva. Kui KSK kasutamise ajal areneb siiski kestab kliiniliselt oluline hüpertensioon, on mõistlik KSK kasutamine peatada ja ravida hüpertensiooni. Vajadusel võib KSK kasutamist jätkata, kui hüpertensioonivastase raviga saavutatakse normi piiresse jäävad vererõhu näitajad.

Järgmiste seisundite esinemisest või süvenemisest on teatatud nii raseduse kui ka KSK kasutamise ajal, kuid tõendid seose kohta KSK-ga ei ole lõplikud: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelus; sapikivide teke; porfüüria; süsteemne erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpes; otoskleroosiga seotud kuulmiskadu.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või halvendada angioödeemi sümptomeid.

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib osutada vajalikuks KSK kasutamise katkestamine, kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Kui kordub kolestaatiline ikterus, mis esmakordselt tekkis raseduse või suguhormoonide varasema kasutamise ajal, tuleb KSK-de kasutamine katkestada.

Ehkki KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositaluvust, puuduvad tõendid vajaduse kohta muuta raviskeemi diabeetikutel, kes kasutavad madalaannuselisi KSK-sid (sisaldavad < 0,05 mg etüüülöstradioli). Siiski peab diabeeti põdevaid naisi KSK-de võtmise ajal tähelepanelikult jälgima ning seda eriti ravi alguses.

KSK-de kasutamise ajal on kirjeldatud endogeense depressiooni, epilepsia, Crohni tõve ja haavandilise koliidi ägenemist.

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

Aeg-ajalt võivad tekkida naha pigmendilaigud, eriti nendel naistel, kellel on esinenud raseduspigmentilaike. Naised, kellel on soodumus naha pigmendilaikude tekkimiseks, peavad KSK-de võtmise ajal vältima päikese- või ultraviolettkiirgust.

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsioonihäirega patsiente. Tähelepanelikult tuleb jälgida terminaalse neerupuudulikkusega patsiente, sest pärast Qlaira manustamist võib suureneha tsirkuleerivate östrogeenide kontsentratsioon.

See ravimpreparaat sisaldab kuni 50 mg laktoosi tableti kohta. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuses, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad selle laktoosikogusega arvestama.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Qlaira'ga alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Qlaira riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehe tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Uuringute sagedus ja olemus peavad põhinema kehtivatel ravijuhistel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuste (AIDS) ega teise sugulisel teel levivate haiguste eest.

Vähenenud efektiivsus

KSK-de efektiivsus võib väheneda järgmistel juhtudel: toimeainet sisaldavate tablettide vahelejäämine (vt lõik 4.2), seedetraktihäired (vt lõik 4.2) toimeainet sisaldavate tablettide võtmise ajal või samaaegselt kasutatavate ravimite toimele (vt lõik 4.5).

Tsükli kontroll

Kõigi KSK-de kasutamisel võib esineda ebaregulaarseid verejookse (määrimine või tsükliväline veritsus), eriti esimestel kasutamiskuudel. Seetõttu on ebaregulaarsete veritsuste hindamine tähendusliku iseloomuga alles pärast kohanemisperioodi (ligikaudu 3 tsüklit).

Päevikute põhjal, mida patsiendid täitsid võrdleva kliinilise uuringu raames, esines tsüklivälist veritsust ühes tsükli 10...18%-l Qlaira kasutajatest.

Qlaira kasutajatel võib esineda amenorröad, mis ei ole seotud rasedusega. Patsientide päevikute põhjal esineb amenorröa ligikaudu 15% tsüklitest.

Kui Qlaira tablette on võetud vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatud juhistele, on rasestumine ebatõenäoline. Kui patsient ei kasutanud Qlaira't enne esimest ärajäänud menstruatsioonitaolist verejooksu vastavalt juhistele või kui vahele jääb kaks verejooksu järjest, tuleb enne Qlaira kasutamise jätkamist välistada rasedus.

Kui ebaregulaarsed veritsused jätkuvad või tekivad pärast eelnevaid regulaarseid tsikleid, tuleb silmas pidada mittehormonaalseid põhjusi. Kasvajate ning raseduse välistamiseks on näidustatud asjakohased diagnostilised protseduurid. Nende hulka võib kuuluda ka küretaaž.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: Võimalike koostoimete tuvastamiseks tuleb läbi lugeda samaaegselt manustatavate ravimite infolehed.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kirjanduses on KSK-de kohta üldiselt avaldatud järgmisi koostoimed või on neid täheldatud Qlaira'ga läbi viidud kliinilistes uuringutes.

Teiste ravimite mõju Qlaira'le

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiireneeda suguhormoonide kliirens ja tekkida tsüklivälised verejooksud ja/või rasestumisvastase toime langus.

Kuidas toimida

Ensüümide induktsioon on märgatav juba mõnepäevase ravi järel. Maksimaalne ensüümide induktsioon ilmneb tavaliselt mõne nädala jooksul. Pärast ravikuuri lõppu võib ensüümide induktsioon püsida kuni 4 nädalat.

Lühiajaline ravi

Naised, kes võtavad samaaegselt ensüüme indutseerivaid ravimeid, peavad lisaks KSK'le kasutama ajutiselt ka barjäärimeetodit või mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Barjäärimeetodit tuleb kasutada ravimite koosmanustamise vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui ravimi võtmise aeg kestab ka pärast toimeainet sisaldavate tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb platseebotabletid ära visata ja alustada kohe uue KSK pakendiga.

Pikaajaline ravi

Kui naine saab pikaajalist ravi maksaensüüme indutseerivate toimeainetega, on soovitatav kasutada mõnda teist usaldusväärset, mittehormonaalset kontratseptsiooni meetodit.

KSK' de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK' de efektiivsus).

nt:

barbituraadid, karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin ja HIV-ravimid ritonaviir, nevirapiin ning efavirens, võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid.

Kliinilises uuringus vähendas tsütokroom P450 (CYP) 3A4 tugev indutseerija rifampitsiin oluliselt dienogesti ja östradioli tasakaalukontsentratsioone ja süsteemset ekspositsiooni. Dienogesti ja östradioli püsikontsentratsiooni faasi AUC-d (0-24 h) vähenesid vastavalt 83% ja 44%.

Ained, millel on erinevad toimed KSK' de kliirensile:

KSK' dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteaasi inhibiitorite ja mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid (sh kombinatsioonid HCV-inhibiitoritega) suurendada või vähendada östrogeeni või progestiinide plasmakontsentratsioone. Nende muutuste kogumõju võib mõnel juhul olla kliiniliselt oluline.

Seetõttu tuleb võimalike koostoimete ja kaasuvate soovitude väljaselgitamiseks lugeda samaaegselt manustatavate HIV/HCV-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Kahtluse korral tuleb proteaasi inhibiitoreid või mitte-nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

KSK' de kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid):

Dienogest on CYP3A4 substraat.

Ensüümide inhibiitorite kasutamisel esinevate võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata.

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada östrogeeni või progestiini või nende mõlema plasmakontsentratsioone.

Manustamisel koos tugeva CYP3A4 ensüümi inhibiitori ketokonasooliga suurenesid dienogesti ja östradioli tasakaalukontsentratsioonid plasmas (AUC_{0-24h}) vastavalt 2,9 ja 1,6 korda. Samaaegsel kasutamisel koos mõõduka inhibiitori erütromütsiiniga suurenesid dienogesti ja östradioli tasakaalukontsentratsioonid plasmas (AUC_{0-24h}) vastavalt 1,6 ja 1,3 korda.

Qlaira mõju teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi.

Kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

2 mg dienogesti ja 0,03 mg etüüülöstradiooli manustamine koos nifedipiiniga ei mõjutanud nifedipiini farmakokineetikat. See kinnitab *in vitro* uuringute tulemusi, mis näitavad, et CYP-ensüümide pärssimine Qlaira poolt on raviannuses ebatõenäoline.

Muud koostoimed

Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidhormoonide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid; (kandja)valkude tasemeid plasmas, nt kortikosteroidi siduva globuliini ja lipiidi/lipoproteiini fraktsioone; süsivesikute ainevahetuse parameetreid ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad tavaliselt normaalse laborileiu piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Qlaira't ei tohi raseduse ajal kasutada.

Kui naine rasestub Qlaira kasutamise ajal, peab ravimi manustamise lõpetama. Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud etüüülöstradiooli sisaldavate KSK-dega ei ole siiski näidanud laste sünnidefektide suurenenud riski naistel, kes kasutasid KSK-sid enne rasedust ega teratogeenset toimet juhtudel, kui KSK-sid kasutati kogemata raseduse varases staadiumis. Loomuuringud ei näita reproduktsioonitoksilisuse riski (vt lõik 5.3).

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse Qlaira kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

KSK-d võivad mõjutada imetamist, sest võivad vähendada rinnapiima kogust ja muuta selle koostist. Seetõttu ei ole reeglina soovitatav KSK-sid kasutada enne, kui laps on rinnapiimast täielikult võõrutatud. Rasestumisvastaste steroidide ja/või nende metaboliitide väikesed kogused võivad erituda rinnapiima. Need kogused võivad last mõjutada.

Fertiilsus

Qlaira on näidustatud raseduse vältimiseks. Teavet fertiilsuse taastumise kohta vt lõigust 5.1.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimise ja masinate käsitsemist mõjutavate toimete kohta ei ole uuringuid teostatud. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud Qlaira kõrvaltoimed (kasutamisel näidustustel raseduse vältimine või vererohkete menstruatsioonide ravi orgaanilise patoloogiata naistel, kes soovivad suukaudset kontratseptsiooni) olid akne, ebamugavustunne rindades, peavalu, tsükliväline veritsus, iiveldus ja kehakaalu tõus.

Tõsised kõrvaltoimed on arteriaalne ja venoosne trombemboolia, mida kirjeldatakse lõigus 4.4.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Tabelis on toodud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamaid MedDRA termineid (versioon 12.0). Sünonüüme ega kaasnevaid seisundeid ei ole tabelisse kantud, kuid ka neid tuleb arvesse võtta. Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Kõrvaltoimeid registreeriti viies III faasi kliinilises uuringus (n = 2266 viljastumisvõimelist naist, n = 264 organpatoloogiata düsfunktsionaalse emakaverejooksuga suukaudset kontratseptsiooni soovivat naist) ja nende põhjuslikku seost Qlaira kasutamisega peeti

vähemalt võimalikuks. Kõik kõrvaltoimed, mille esinemissageduseks on märgitud „harv”, esinesid ühel või kahel vabatahtlikul (esinemissagedus < 0,1%).

n = 2530 naist (100%)

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Seeninfektsioon Vulvovaginaalne seeninfektsioon ¹ Vaginaalne infektsioon	Kandidiaas <i>Herpes simplex</i> Seesmise suguelundite põletik Oletatav silma histoplasmoosi sündroom <i>Tinea versicolor</i> Kuseteede infektsioon Bakteriaalne vaginosis
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu suurenemine	Vedelikupeetus Hüpertriglütserideemia
Psühhiaatrilised häired		Depressioon/rusutud meeleolu Emotsionaalne labiilsus ² Unetus Libiido langus ³ Psüühikahäired Meeleolude vaheldumine ⁴	Agressioon Ärevus Düsfooria Libiido suurenemine Närvilisus Õudusunenäod Rahutus Unehäired Stress
Närvistüsteemi häired	Peavalu ⁵	Pearinglus Migreen ⁶	Tähelepanuhäire Paresteesia Peapööritus
Silma kahjustused			Kontaktläätsede talumatus Silmade kuivus Silmade paistetus
Südame häired			Müokardiinfarkt Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired		Kuumahood Hüpertensioon	Verejooks veenilaiendist Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE) Hüpotensioon Pindmine veenipõletik Valu veenides
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ⁷ Iiveldus	Kõhulahtisus Oksendamine	Kõhukinnisus Suukuivus Düspepsia Gastroösofageaalne reflukshaigus
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse tõus ⁸	Maksa fokaalne nodulaarne hüperplaasia Krooniline koletsüstiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne ⁹	Alopeetsia Liighigistamine Nahasügelus ¹⁰ Lööve ¹¹	Allergiline nahareaktsioon ¹² Kloasmiid Dermatiit Hirsutism Hüpertrihhoos Neurodermatiit Pigmentatsioonihäired Seborröa Naha kahjustused ¹³
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihaskrambid	Seljavalu Lõualuu valu Raskustunne

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)
Neerude ja kuseteede häired			Valu kuseteedes
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa Ebamugavustunne rindades ¹⁴ Düsmenorröa Tsüklihäired veritsus (metrorraagia) ¹⁵	Rinnanäärmete suurenemine ¹⁶ Tükk rinnas Emakakaela düsplaasia Düsfunksionaalne emakaverejooks Düspareuunia Fibrotsüstiline rinnahaigus Menorraagia Menstruaaltsükli häired Munasarja tsüst Vaagnavalu Premenstruaalne sündroom Emaka leiomüoom Emaka spasm Verejooks emakast/tupest sh määrimine ¹⁷ Voolus tupest Vulvovaginaalne kuivus	Ebatavaline menstruaatsioonilaadne veritsus Healoomuline rinnanäärme neoplasma Healoomuline rinnanäärme kasvaja Rinnanäärmetüst Eritus rinnanäärmetest Emakakaela polüüp Emakakaela erüteem Veritsus vahekorra ajal Galaktorröa Eritus suguelunditest Hüpomenorröa Menstruaatsiooni hilinemine Munasarja tsüsti ruptuur Ebameeldiv lõhn tupes Vulvovaginaalne põletustunne Vulvovaginaalne ebamugavustunne
Vere ja lümfisüsteemi häired			Lümfadenopaatia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma Hingeldus Ninaverejooks
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Ärritus Ödeem ¹⁸	Valu rinnus Üldine halb enesetunne Palavik
Uuringud	Kehakaalu suurenemine	Kehakaalu vähenemine Vererõhu muutused ¹⁹	Muutused emakakaela rakuproovis

¹kaasa arvatud tuvastatud vulvovaginaalne kandidiaas ja emakakaela seeninfektsioon

²kaasa arvatud nutmine ja meeleolumuutused

³kaasa arvatud libiido kadumine

⁴kaasa arvatud meeleolu muutused ja meeleolu kõikumine

⁵kaasa arvatud pingepeavalu ja fokaalne peavalu

⁶kaasa arvatud auraga migreen ja aurata migreen

⁷kaasa arvatud kõhupuhitus, üla- ja alakõhuvalu

⁸kaasa arvatud alaniinaminotransferaasi, aspartaaminotransferaasi ja gammaglutamüültransferaasi taseme tõus

⁹kaasa arvatud mädavilliline akne

¹⁰kaasa arvatud generaliseerunud nahasügelus ja sügelev lööve

¹¹kaasa arvatud makulaarne lööve

¹²kaasa arvatud allergiline dermatiit ja urtikaaria

¹³kaasa arvatud naha pingulolek

¹⁴kaasa arvatud rinnanäärme valulikkus, rinnanäärme tundlikkus, rinnanibu muutused ja rinnanibu valu

¹⁵kaasa arvatud ebaregulaarsed menstruaatsioonid

¹⁶kaasa arvatud rinnanäärmete turse

¹⁷kaasa arvatud verejooks tupest, suguelunditest ja emakast

¹⁸kaasa arvatud perifeerne turse

¹⁹kaasa arvatud vererõhu tõus ja vererõhu langus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasvatavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoosete trombootiliste ja tromboosiliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

Amenorröa ja tsüklivälise veritsuse esinemissagedust patsientide päevikute põhjal on kirjeldatud lõigus 4.4 „Tsükli kontroll”.

KSK-sid kasutataval naistel on esinenud järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid, mida on kirjeldatud lõigus 4.4.

Kasvajad

- Rinnanäärmevähi diagnoosimise sagedus on KSK-de kasutajate seas vähesel määral tõusnud. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastaste naiste seas harva, on sageduse arvuline tõus väike, kui arvestada rinnanäärmevähi üldist riski. Seos KSK-de kasutamisega on ebaselge. Täpsem teave on toodud lõikudes 4.3 ja 4.4.
- Maksakasvajad.

Teised seisundid

- Nodooalne erüteem, mitmekujuline erüteem.
- Eritis rinnanäärmetest.
- Hüpertensioon.
- Haigusseisundite teke või süvenemine, mille seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult kinnitatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, migreen, emaka müoomid, porfüüria, süsteemne erütematoosluupus, *herpes gestationis*, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus.
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või halvendada angioödeemi sümptomeid.
- Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib olla vajalik KSK-de kasutamise katkestamine seniks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud.
- Kloasmid.
- Ülitundlikkus (sümptomiteks nt lööve, urtikaaria).

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusel võib tekkida tsüklivälist verejooksu ja/või rasestumisvastase toime langust (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest tingitud tõsistest tervistkahjustavatest toimetest ei ole teatatud. Toimeainet sisaldavate tablettide üleannustamise korral võivad tekkida järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel vähene tupekaudne veritsus. Antidoodid puuduvad ja edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide muutuvad kombinatsioonid
ATC-kood: G03AB08

Euroopa Liidus ja USA-s/Kanadas teostatud kliinilistes uuringutes arvatati välja järgnevad Pearl indeksid:

Pearli indeks (vanuses 18...50 aastat)

Meetodi viga: 0,42 (95% usaldusvahemiku ülemine piir 0,77)

Kasutaja + meetodi viga: 0,79 (95% usaldusvahemiku ülemine piir 1,23)

Pearli indeks (vanuses 18...35 aastat)

Meetodi viga: 0,51 (95% usaldusvahemiku ülemine piir 0,97)

Kasutaja + meetodi viga: 1,01 (95% usaldusvahemiku ülemine piir 1,59)

KSK-de rasestumisvastane toime põhineb mitme faktori koostoimel, millest kõige olulisemad on ovulatsiooni pärssimine, emakakaela sekreedi ja endomeetriumi muutused.

Kolme tsükli vältel läbi viidud ovulatsiooni inhibeerimise uuringus pärssis Qlaira-ravi enamikel naistel folliikulite arenemist. Munasarjade aktiivsus taastus ravieelsele tasemele ravijärgse tsükli jooksul.

Qlaira't, mis sisaldab vähenevas annuses östrogeeni ja suurenevas annuses progestiini, saab kasutada vererohkete menstruatsioonide (vahel nimetatakse ka düsfunktsionaalseks emakaverejooksuks - DEV) raviks, kui ei ole organpatoloogiat.

Hindamaks Qlaira efektiivsust ja ohutust DEV sümptomitega naistel, kes soovisid suukaudset kontratseptsiooni, viidi läbi kaks sarnast mitmekeskuselise, topeltpimedat randomiseeritud uuringut. Kokku anti uuringutes 269 naisele Qlaira't ja 152 patsiendile platseebot.

Pärast 6 kuud kestnud ravi vähenes menstruatsiooni ajal eritunud keskmine verekogus Qlaira grupis 88% (142 ml-lt 17 ml-ni) ja platseebogrupis 24% (154 ml-lt 117 ml-ni).

Pärast 6 kuud kestnud ravi oli täielikult kõigist DEV sümptomitest paranenud naiste osakaal Qlaira grupis 29% ja platseebogrupis 2%.

Qlaira's sisalduv östrogeen on östradioolvaleraat – inimese loomuliku 17 beeta-östradiooli ester (1 mg östradioolvaleraati vastab 0,76 mg-le 17 beeta-östradioolile). See östrogeen erineb teistes KSK-des kasutatavatest östrogeenidest, milleks on etüüülöstradiool või selle eelravim mestranool, mis mõlemad sisaldavad etüüülrühma asendis 17alfa.

Dienogest on nortestosterooni derivaat, millel puudub androgeenne toime. Dienogesti antiandrogeenne aktiivsus on võrdne ligikaudu ühe kolmandikuga tsüproteroonatsetaadi antiandrogeensest aktiivsusest. Dienogesti afiinsus on emaka progesterooni retseptorite suhtes vaid 10% progesterooni relatiivsest afiinsusest. Hoolimata madalast afiinsusest progesterooni retseptorite suhtes, on dienogestil *in vivo* tugev gestageenne toime. Dienogestil ei ole *in vivo* olulist androgeenset, mineralokortikoidset ega glükokortikoidset aktiivsust.

Ühes kliinilises uuringus teostati ühes alarühmas (n = 218) endomeetriumi histoloogilised uuringud pärast 20 ravitsükli. Kõrvalekaldeid ei tuvastatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dienogest

Imendumine

Suukaudselt manustatud dienogest imendub kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis – 90,5 nanogrammi/ml – saavutatakse ligikaudu ühe tunni jooksul pärast 2 mg östradioolvaleraati + 3 mg dienogesti sisaldava Qlaira tableti suukaudset manustamist. Biosaadavus on ligikaudu 91%. Dienogesti farmakokineetika on annusega proportsionaalne annusevahemikus 1...8 mg.

Toiduga koos manustamine ei mõjuta oluliselt dienogesti imendumise kiirust ega ulatust.

Jaotumine

Suhteliselt suur fraktsioon (10%) tsirkuleerivast dienogestist esineb vaba vormina ja ligikaudu 90% on mittespetsiifiliselt seotud albumiiniga. Dienogest ei seondu spetsiifiliste transpordivalkudega SHBG ja

CBG. Dienogesti jaotusruumala tasakaaluseisundis ($V_{d,ss}$) on 46 l pärast 85 mikrogrammi ^3H -dienogesti veenisest manustamist.

Biotransformatsioon

Dienogest metaboliseerub peaaegu täielikult steroidide metabolismi teadaolevate teede (hüdrosülatsioon, konjugatsioon) kaudu, peamiselt CYP3A4 vahendusel. Farmakoloogiliselt inaktiivsed metaboliidid väljutatakse väga kiiresti, nii et plasmas on muutumatu dienogest-domineeriv fraktsioon, moodustades ligikaudu 50% tsirkuleerivatest dienogesti derivaatidest. Pärast ^3H -dienogesti veenisest manustamist arvatatud kogukliirens oli 5,1 l/h.

Eritumine

Dienogesti poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 11 tundi. Dienogest metaboliseerub ulatuslikult ja vaid 1% ravimist väljutatakse muutumatul kujul. Pärast 0,1 mg/kg suukaudset manustamist eritub dienogest uriini ja roojaga suhtes ligikaudu 3:1. Pärast suukaudset manustamist elimineeritakse neerude kaudu esimese 24 tunni jooksul 42% annusest ja kuue päeva jooksul 63% annusest. Uriini ja roojaga väljutatakse kuue päeva vältel kokku 86% annusest.

Tasakaalukontsentratsioon

SHBG tasemed dienogesti farmakokineetikat ei mõjuta. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse kolm päeva pärast dienogesti 3 mg annuse võtmist koos 2 mg östradioolvaleraadiga. Dienogesti minimaalne, maksimaalne ja keskmine tasakaalukontsentratsioon seerumis on vastavalt 11,8 nanogrammi/ml, 82,9 nanogrammi/ml ja 33,7 nanogrammi/ml. AUC (0–24 h) keskmine akumulatsioonitegur leiti olevat 1,24.

Östradioolvaleraat

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub östradioolvaleraat täielikult. Lõhustumine östradiooliks ja palderjanhappeks toimub soolestiku limaskestast kaudu imendumise ajal või esmase maksapassaaži käigus. Tekivad östradiool ja selle metaboliidid östroon ning östriool. Östradiooli maksimaalne kontsentratsioon seerumis 70,6 pikogrammi/ml saavutatakse 1,5...12 tundi pärast 3 mg östradioolvaleraati sisaldava tableti ühekordset manustamist 1. päeval.

Biotransformatsioon

Palderjanhape metaboliseerub väga kiiresti. Pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 3% annusest kohe bioaadav östradioolina. Östradiool läbib ulatusliku esmase maksapassaaži ja märkimisväärne kogus manustatud annusest metaboliseerub juba mao-soole limaskestas. Koos maksas toimuva presüsteemse metabolismiga metaboliseerub ligikaudu 95% suukaudselt manustatud annusest enne süsteemsesse vereringesse sisenemist. Peamised metaboliidid on östroon, östroonsulfaat ja östroonglükuroniid.

Jaotumine

Seerumis on 38% östradioolist seotud SHBG-ga, 60% albumiiniga ja 2...3% tsirkuleerib vabas vormis. Östradiool võib sõltuvalt annusest kergelt indutseerida SHBG kontsentratsioone seerumis. Ravitsükli 21. päeval oli SHBG ligikaudu 148% algtasemest ja vähenes 28. päevaks (platseebofaasi lõpuks) ligikaudu 141% algtasemest. Pärast veenisest manustamist oli näiline jaotusruumala ligikaudu 1,2 l/kg.

Eritumine

Tsirkuleeriva östradiooli poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 90 minutit. Siiski on olukord pärast suukaudset manustamist erinev. Veres ringlevate östrogeensulfaatide ja glükuroniidide suure koguse ja enterohepaatilise retsirkulatsiooni tõttu on suukaudselt manustatud östradiooli terminaalne poolväärtusaeg liitnaitaja, mis sõltub kõikidest nendest protsessidest ja on vahemikus ligikaudu 13...20 tundi.

Östradiool ja selle metaboliidid väljutatakse peamiselt uriiniga, ligikaudu 10% väljutatakse roojaga.

Tasakaalukontsentratsioon

SHBG tasemed mõjutavad östradioli farmakokineetikat. Noortel naistel mõõdetud östradioli tasemed plasmas on endogeense östradioli ja Qlaira'st tekkiva östradioli liitparameetrid. Ravifaasis, kus kasutatakse 2 mg östradiolvaleraati + 3 mg dienogesti, on östradioli maksimaalne ja keskmine tasakaalukontsentratsioon seerumis vastavalt 66,0 pikogrammi/ml ja 51,6 pikogrammi/ml. 28-päevase tsükli vältel säilis stabiilne minimaalne östradioli kontsentratsioon ja oli vahemikus 28,7 pikogrammi/ml kuni 64,7 pikogrammi/ml.

Patsientide erirühmad

Qlaira farmakokineetikat ei ole uuritud neeru- ega maksafunktsioonihäirega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Dienogesti kartsinogeensuse uuring hiirtel ja piiratud uuring rottidel ei näidanud kasvajate tekke sagenemist, kuid siiski on hästi teada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoontundlike kudede kasvu ja tuumorite teket.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Toimeainet sisaldavad õhukese polümeerikattega tabletid

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
eelželatiniseeritud maisitärklis
povidoon K25 (E1201)
magneesiumstearaat (E572)

hüpromelloos 2910 (E464)
makrogool 6000
talk (E553b)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)

Õhukese polümeerikattega platseebotabletid

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
povidoon K25 (E1201)
magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

hüpromelloos 2910 (E464)
talk (E553b)
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/alumiinium blister kartongist voldikpakendis.

Pakendi suurused:

1 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

3 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

6 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

Iga voldikpakend (28 õhukese polümeerikattega tabletti) sisaldab järgmises järjestuses: 2 tumekollast tabletti, 5 punast tabletti, 17 helekollast tabletti, 2 tumepunast tabletti ja 2 valget tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

614308

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019