

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qlaira filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke wallet (28 filmomhulde tabletten) bevat in de onderstaande volgorde:

2 donkergele tabletten met elk 3 mg estradiolvaleraat

5 middelrode tabletten met elk 2 mg estradiolvaleraat en 2 mg dienogest

17 lichtgele tabletten met elk 2 mg estradiolvaleraat en 3 mg dienogest

2 donkerrode tabletten met elk 1 mg estradiolvaleraat

2 witte tabletten die geen werkzame bestanddelen bevatten

Hulpstof met bekend effect: lactose (niet meer dan 50 mg per tablet)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Donkergele, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; één zijde is gemarkeerd met de letters “DD” in een regelmatige zeshoek

Middelrode, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; één zijde is gemarkeerd met de letters “DJ” in een regelmatige zeshoek

Lichtgele, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; één zijde is gemarkeerd met de letters “DH” in een regelmatige zeshoek

Donkerrode, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; één zijde is gemarkeerd met de letters “DN” in een regelmatige zeshoek

Witte, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; één zijde is gemarkeerd met de letters “DT” in een regelmatige zeshoek

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie

Behandeling van versterkt menstrueel bloedverlies zonder organische pathologie bij vrouwen die orale anticonceptie wensen.

Bij de beslissing om Qlaira voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze tromboembolie (VTE) en hoe het risico op VTE bij Qlaira zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Qlaira ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de wallet staat aangegeven. De tabletinname is continu. Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende wallet wordt gestart de dag na de laatste tablet van de vorige wallet. Een onttrekkingsbloeding begint doorgaans tijdens de inname van de laatste tabletten van een wallet en deze bloeding is niet altijd voorbij voordat met de volgende wallet wordt begonnen. Bij sommige vrouwen begint de bloeding nadat de eerste tabletten van de nieuwe wallet zijn ingenomen.

Hoe beginnen met Qlaira?

- Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de afgelopen maand)

De eerste tablet dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (dat wil zeggen op de eerste dag van de menstruatie).

- Overschakelen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatie-OAC), vaginale anticonceptivering of pleister voor transdermaal gebruik

De vrouw dient met Qlaira te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die werkzame bestanddelen bevat) van haar voorgaande combinatie-OAC. Als er een vaginale anticonceptivering of pleister voor transdermaal gebruik is gebruikt, moet de vrouw met het gebruik van Qlaira beginnen op de dag van verwijdering.

- Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een OAC met alleen een progestageen wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om tijdens de eerste **9 dagen** van de tablet-inname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval hoeft ze geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

De vrouw moet worden aangeraden tussen de 21^e en 28^e dag na de partus of na een abortus in het tweede trimester te starten. Als een vrouw later begint, dan moet haar worden aangeraden om tijdens de eerste **9 dagen** aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Vergeten (witte) placebotabletten kunnen worden overgeslagen. Ze moeten echter worden weggegooid om te voorkomen dat onbedoeld de periode tot het innemen van de werkzame tabletten wordt verlengd.

Het volgende advies geldt alleen voor het vergeten van werkzame tabletten:

Als een vrouw **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als de vrouw **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt, **zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde tijdstip in moet nemen**. Ze gaat verder met de tablet-inname op het gebruikelijke tijdstip.

Afhankelijk van de dag van de cyclus waarop de tablet is vergeten (zie de tabel hieronder voor details), moeten **aanvullende anticonceptiemaatregelen** (bijvoorbeeld een barrièremethode zoals een condoom) worden gebruikt, volgens de volgende principes:

DAG	Kleur Hoeveelheid estradiolvaleraat (EV)/dienogest (DNG)	Te volgen principes bij het meer dan 12 uur te laat innemen van <u>één</u> tablet:
1 – 2	Donkergele tabletten (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - De vergeten tablet onmiddellijk innemen en de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip innemen (zelfs als dat betekent dat er twee tabletten op dezelfde dag worden ingenomen) - Op de gebruikelijke manier doorgaan met het innemen van tabletten - Gedurende de volgende 9 dagen aanvullende anticonceptie gebruiken
3 - 7	Middelrode tabletten (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Lichtgele tabletten (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Lichtgele tabletten (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> - De aangebroken wallet weggooid en onmiddellijk met de eerste pil van een nieuwe wallet beginnen - Op de gebruikelijke manier doorgaan met het innemen van tabletten - Gedurende de volgende 9 dagen aanvullende anticonceptie gebruiken
25 – 26	Donkerrode tabletten (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - De vergeten tablet onmiddellijk innemen en de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip innemen (zelfs als dat betekent dat er twee tabletten op dezelfde dag worden ingenomen) - Geen aanvullende anticonceptie nodig
27-28	Witte tabletten (Placebo's)	<ul style="list-style-type: none"> - De vergeten tablet weggooid en op de gebruikelijke doorgaan met het innemen van tabletten - Geen aanvullende anticonceptie nodig

Op een bepaalde dag mogen er niet meer dan twee tabletten worden ingenomen.

Als een vrouw is vergeten om met een nieuwe wallet te beginnen, of als ze één of meer tabletten heeft vergeten gedurende dag 3-9 van de wallet, kan ze -als ze in de 7 dagen voor het pilvergeten gemeenschap heeft gehad- al zwanger zijn. Hoe meer tabletten (van die met de twee werkzame bestanddelen van dag 3-24) er zijn vergeten en hoe dichter deze bij de placebotabletfase zitten, hoe groter de kans op een zwangerschap.

Als de vrouw tabletten heeft vergeten en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt aan het einde van de wallet/ begin van de nieuwe wallet, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptie maatregelen te worden gebruikt.

Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een werkzame tablet, moet de volgende tablet zo snel mogelijk worden ingenomen. Deze tablet moet, indien mogelijk, binnen 12 uur na het gebruikelijke innametijdstip worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 "Wat te doen na het vergeten van tabletten?" wordt gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de overeenkomende tablet(ten) uit een andere strip nemen.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik door adolescenten onder 18 jaar.

Oudere patiënten

Qlaira is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Qlaira is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen Zie ook rubriek 4.3.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Qlaira is niet specifiek onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.

Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een combinatie-OAC dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

- Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dislipoproteïnemie
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae), of het vermoeden daarvan.
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Qlaira geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Qlaira moet worden gestaakt.

Als trombose vermoed of bevestigd wordt, moet het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum worden stopgezet. Indien gestart wordt met een stollingsremmende therapie, moet een adequate alternatieve anticonceptie worden ingesteld vanwege de teratogeniciteit van stollingsremmende therapie (coumarines).

De volgende waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn hoofdzakelijk afgeleid van klinische en epidemiologische gegevens van combinatie-OAC's met *ethinylestradiol*.

- Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Beperkte gegevens suggereren dat Qlaira een risico op VTE in hetzelfde bereik kan hebben. De beslissing om een ander product (zoals Qlaira) te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw**

besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.

Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis (< 50 µg) ethinylestradiol gebruiken, heeft aangetoond dat ongeveer 6 tot 12 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen.

Naar schatting zullen ongeveer 6¹ van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

Beperkte epidemiologisch gegevens suggereren dat het risico op VTE met Qlaira mogelijk in hetzelfde bereik ligt als dat bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, waaronder gecombineerde hormonale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten.

Het aantal VTE's per jaar met gecombineerde hormonale anticonceptiva met een lage dosis is kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Qlaira is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

¹ Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Qlaira niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing)
- scherpe pijn op de borst
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Qlaira is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een *transient ischaemic attack* (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid
- extreme zwakte, angst of kortademigheid
- snelle of onregelmatige hartslag.

- Tumoren

In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken (> 5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder gevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

Hepatitis C

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT)-waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

- Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico van pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Echter, als er zich tijdens het gebruik van een combinatie-OAC een langdurige, klinisch significante hypertensie ontwikkelt, is het verstandig als de arts het combinatie-OAC-gebruik onderbreekt en de hypertensie behandelt. Indien gewenst, kan het combinatie-OAC-gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC, maar er is geen eenduidig bewijs

dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes (SLE); hemolytisch-uremisch syndroom (HUS); chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, is het nodig het gebruik van een combinatie-OAC te staken.

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt in diabetespatiënten die een laaggedoseerd combinatie-OAC (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol)gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten onder zorgvuldige controle blijven, met name in het begin van het combinatie-OAC-gebruik.

Er is tijdens gebruik van combinatie-OAC's melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

Oestrogenen kunnen vasthouden van vocht veroorzaken en daarom dienen patiënten met hart- of nierinsufficiëntie zorgvuldig te worden geobserveerd. Patiënten met terminale nierinsufficiëntie moeten nauwkeurig worden geobserveerd, aangezien de hoeveelheid circulerend oestrogeen na toediening van Qlaira verhoogd kan zijn.

Dit geneesmiddel bevat niet meer dan 50 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totaal lactasedeficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Medisch onderzoek/ controle

Voordat met Qlaira wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Qlaira ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gevestigde praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouw dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan bijvoorbeeld in de volgende gevallen verminderd zijn: bij het vergeten van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2), bij gastro-intestinale stoornissen gedurende het gebruik van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Gebaseerd op patiëntendagboeken uit een vergelijkend klinisch onderzoek was het percentage vrouwen per cyclus dat tussentijds bloedverlies heeft 10-18 % bij vrouwen die Qlaira gebruikten.

Bij gebruiksters van Qlaira kan amenorroe optreden, hoewel ze niet zwanger zijn. Gebaseerd op patiëntendagboeken treedt amenorroe in ongeveer 15% van de cycli op.

Als Qlaira volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als Qlaira niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee opeenvolgende keren geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van Qlaira wordt voortgezet.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage betekenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om mogelijke interacties vast te stellen.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De volgende interacties zijn gemeld in de literatuur voor combinatie-OAC's in het algemeen of voor zover onderzocht in klinische onderzoeken met Qlaira.

- **Effecten van andere geneesmiddelen op Qlaira**

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben.

Beleid bij interactie

Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen moeten naast een combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden. Als de geneesmiddelenbehandeling doorloopt tot na het einde van de werkzame tabletten in de strip van het combinatie-OAC, moeten de placebotabletten worden overgeslagen en moet direct met een volgende strip van het combinatie-OAC worden doorgedaan.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die een langdurige behandeling met leverenzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van combinatie-OAC's door enzyminductie), bijvoorbeeld:

Barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz, en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat, en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

In een klinisch onderzoek leidde het sterk cytochroom P450 (CYP) 3A4-inducerende rifampicine tot significante dalingen van steady state-concentraties en systemische blootstelling aan dienogest en estradiol. De AUC (0-24 uur) van dienogest en estradiol bij steady state werden respectievelijk met 83 % en 44 % verminderd.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van combinatie-OAC's:

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met combinatie-OAC's, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of de progestagenen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In geval van twijfel dient een extra barrièrevormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verlagen (enzymremmers):

Dienogest is een substraat van CYP3A4.

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.

Gelijktijdige toediening van het sterke CYP3A4-enzymremmende ketoconazol resulteerde bij steady state in een stijging van respectievelijk 2,9 keer en 1,6 keer van de AUC (0-24 uur) van dienogest en estradiol. Gelijktijdige toediening van de matige remmer erythromycine deed bij steady state de AUC (0-24 uur) van dienogest en estradiol met respectievelijk 1,6 keer en 1,3 keer stijgen.

- **Effecten van Qlaira op andere geneesmiddelen**

OAC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. cyclosporine) als dalen (bijv. lamotrigine).

De farmacokinetiek van nifedipine werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van 2 mg dienogest + 0,03 mg ethinylestradiol. Hiermee worden de resultaten van in vitro-onderzoeken die erop wijzen dat remming van CYP-enzymen bij Qlaira onwaarschijnlijk is bij de therapeutische dosis, bevestigd.

- **Andere interacties**

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir) en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten zoals corticosteroidbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Qlaira mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Indien de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Qlaira, moet verdere inname onmiddellijk gestaakt te worden.

Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben echter aangetoond dat er noch een toegenomen risico is van aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een ethinylestradiol bevattend combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een teratogeen effect wanneer combinatie-OAC's onopzettelijk werden gebruikt tijdens zwangerschap. Dierproeven wijzen niet op een risico van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Qlaira hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom wordt het gebruik van een combinatie-OAC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt.

Bij het gebruik van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/ of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen het kind beïnvloeden.

Vruchtbaarheid

Qlaira is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap. Voor informatie over het terugkeren van fertiliteit, zie rubriek 5.1.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen waargenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen met Qlaira wanneer gebruikt als orale anticonceptie of bij de behandeling van versterkt menstrueel bloedverlies zonder organische pathologie bij vrouwen die orale anticonceptie wensen zijn; acne, vervelend gevoel in de borsten, hoofdpijn, tussentijds bloedverlies, misselijkheid en gewichtstoename.

Ernstige bijwerkingen zijn arteriële en veneuze trombo-embolie, welke worden besproken in rubriek 4.4.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen vermeld volgens de MedDRA systeem/ orgaanklassen (MedDRA SOCs). De meest geschikte MedDRA-term (versie 12.0) om een bepaalde bijwerking te beschrijven, is gebruikt. Synoniemen of verwante aandoeningen zijn niet vermeld, maar moeten ook in overweging worden genomen.

De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoek. De bijwerkingen werden vastgelegd in vijf klinische fase III-onderzoeken (N=2.266 vrouwen met risico van zwangerschap, N=264 vrouwen die lijden aan **disfunctioneel uterijn** bloedverlies zonder organische pathologie die orale anticonceptie wensen) en worden geacht ten minste een mogelijk causaal verband te hebben met het gebruik van Qlaira. Alle bijwerkingen die zijn vermeld in de categorie "zelden" zijn opgetreden bij 1 tot 2 vrijwilligers, dit resulteerde in < 0,1%.

N= 2.530 vrouwen (100,0%)

Systeem/orgaan-klasse	Vaak (≥ 1/100 tot 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen		schimmelinfectie vulvovaginale schimmel- infectie ¹ vaginale infectie	candidiasis orale herpes ontsteking in het kleine bekken verondersteld oculair histoplasmosesyndroom tinea versicolor urinewegsinfectie bacteriële vaginitis
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		toegenomen eetlust	vochtretentie hypertriglyceridemie
Psychische stoornissen		depressie/ depressieve stemming emotionele stoornis ² slapeloosheid	agressie angst dysforie verhoogd libido

Systeem/orgaan-klasse	Vaak (≥ 1/100 tot 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
		verminderd libido ³ mentale stoornis stemmingswisseling ⁴	nervositeit nachtmerries rusteloosheid slaapstoornis stress
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn ⁵	duizeligheid migraine ⁶	aandachtsstoornis paresthesie draaiduizeligheid (vertigo)
Oogaandoeningen			contactlens-intolerantie droge ogen oogzwellling
Hartaandoeningen			myocardinfarct palpitaties
Bloedvat-aandoeningen		opvliegers hypertensie	bloedende spatader veneuze trombo-embolie (VTE) arteriële trombo-embolie (ATE) hypotensie oppervlakkige flebitis pijn in de aderen
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn ⁷ misselijkheid	diarree braken	obstipatie droge mond dyspepsie gastro-oesofageale reflux
Lever- en galaandoeningen		leverenzymtoename ⁸	focale nodulaire lever- hyperplasie chronische cholecystitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	acne ⁹	alopecia hyperhidrosis pruritus ¹⁰ huiduitslag ¹¹	allergische huidreactie ¹² chloasma dermatitis hirsutisme hypertrichosis neurodermatitis pigmentatiestoornis seborroe, huidaandoening ¹³
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		spierspasmen	rugpijn pijn in de kaak gevoel van zwaarte
Nier- en urinewegaandoeningen			pijn in de urinewegen
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	amenorroe vervelend gevoel in de borsten ¹⁴ dysmenorroe tussentijds bloedverlies (metrorragie) ¹⁵	groter worden van de borsten ¹⁶ borstmassa cervicale dysplasie disfunctioneel vaginaal bloedverlies dyspareunie fibrocystische borst-aandoening menorragie	abnormale onttrekkingsbloeding goedaardig gezwel in de borst borstkanker in situ cyste in de borst borstafscheiding cervicale poliep erosie van de baarmoederhals

Systeem/orgaan-klasse	Vaak (≥ 1/100 tot 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
		menstruatiestoornis ovariumcyste pijn in het kleine bekken premenstrueel syndroom leiomyo uteri spasme van de baarmoeder vaginaal bloedverlies, inclusief spotting ¹⁷ vaginale afscheiding vulvovaginale droogheid	contact bloeding galactorroe genitale afscheiding hypomenorroe verlate onttrekkings- bloeding ruptuur van ovariumcyste sterke geur uit de vagina branderig gevoel in de vagina vervelend gevoel in vagina of schaamlippen
Bloed- en lymfe- stelsel- aandoeningen			lymfadenopathie
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinumaan- doeningen			astma dyspnoe epistaxis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		vermoeidheid prikkelbaarheid oedeem ¹⁸	borstpijn malaise pyrexie
Onderzoeken	gewichtstoename	gewichtsafname bloeddrukveranderingen ¹⁹	abnormaal baarmoederhalsuitstrijkje

¹ inclusief vaginale candidiasis en geïdentificeerde baarmoederhalsschimmelspecies

² inclusief huilen en emotionele labiliteit

³ inclusief libidoverlies

⁴ inclusief stemmingsverandering en stemmingswisselingen

⁵ inclusief spanningshoofdpijn en sinushoofdpijn

⁶ inclusief migraine met aura en migraine zonder aura

⁷ inclusief opgezette buik, pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik

⁸ inclusief verhoogde aminotransferase, verhoogd aspartaat aminotransferase en verhoogd gamma-glutamyltransferase

⁹ inclusief acne pustulosa

¹⁰ inclusief gegeneraliseerde pruritus en huiduitslag met jeuk

¹¹ inclusief huiduitslag die gepaard gaat met vlekken

¹² inclusief allergische dermatitis en urticaria

¹³ inclusief gespannen huid

¹⁴ inclusief pijn in de borsten, gevoelige borsten, afwijkingen van en pijn in de tepels

¹⁵ inclusief onregelmatige onttrekkingsbloedingen

¹⁶ inclusief zwelling van de borsten

¹⁷ inclusief vaginale bloeding, genitale bloeding en uteriene bloeding

¹⁸ inclusief perifeer oedeem

¹⁹ inclusief verhoogde bloeddruk en bloeddrukdaling

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen (TIA's), veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Optreden van amenorroe en tussentijds bloedverlies gebaseerd op patiëntendagboeken is samengevat in rubriek 4.4 onder 'Cycluscontrole'.

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik", zijn gerapporteerd bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken:

Tumoren

- de frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht verhoogd bij gebruiksters van combinatie-OAC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's is onbekend. Voor meer informatie zie de rubrieken 4.3 en 4.4.
- levertumoren.

Andere aandoeningen

- erythema nodosum, erythema multiforme
- afscheiding uit de borsten
- hypertensie
- aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren, waarvan geen eenduidig bewijs is dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematoses, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht.
- bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren
- acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken dat het combinatie-OAC-gebruik wordt gestaakt totdat de leverfunctiewaarden zijn genormaliseerd
- chloasma
- overgevoeligheid (waaronder symptomen zoals uitslag, urticaria).

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties met andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen schadelijke effecten van overdosering gerapporteerd. Symptomen die mogelijk kunnen optreden na een overdosis van werkzame tabletten zijn: misselijkheid, braken en -bij jonge meisjes- een lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, sequentiële preparaten

ATC-code: G03AB08

Tijdens met Qlaira uitgevoerde klinische onderzoeken in de Europese Unie en in de VS/Canada, werden de volgende Pearl indices berekend:

Pearl-index (18-50 jaar)

Falen van de methode: 0,42 (bovenste 95%-grens betrouwbaarheidsinterval 0,77)

Falen van de methode + falen gebruikster: 0,79 (bovenste 95%-grens betrouwbaarheidsinterval 1,23)

Pearl-index (18-35 jaar)

Falen van de methode: 0,51 (bovenste 95%-grens betrouwbaarheidsinterval 0,97)

Falen van de methode + falen gebruikster: 1,01 (bovenste 95%-grens betrouwbaarheidsinterval 1,59)

De anticonceptieve werking van combinatie-OAC's is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren, waarvan de ovulatierepressie, veranderingen van de afscheiding uit de baarmoederhals en veranderingen van het endometrium als meest belangrijke worden gezien.

In een ovulatie-inhibitiestudie van 3 cycli leidde de behandeling met Qlaira tot suppressie van de follikelgroei bij de meerderheid van de vrouwen. Tijdens de eerste cyclus na het staken van de behandeling keerde de ovariële activiteit terug tot op het niveau van voor de behandeling.

Qlaira wordt gedoseerd in een oestrogeen step-down en een progestageen step-up-regime dat kan worden gebruikt voor de behandeling van versterkt menstrueel bloedverlies zonder een organische pathologie, symptomen die soms worden aangeduid als disfunctioneel uterien bloedverlies (DUB).

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studies van gelijksoortige opzet werden uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van Qlaira te beoordelen bij vrouwen met symptomen van DUB die orale anticonceptie wensten. In totaal werden 269 vrouwen gerandomiseerd met Qlaira en 152 patiënten met placebo.

Na 6 maanden behandeling was de menstrueel-bloedverlies-mediaan afgenomen met 88% van 142 ml tot 17 ml in de Qlairagroep vergeleken met 24% van 154 ml tot 117 ml in de placebogroep.

Na 6 maanden behandeling was het aandeel vrouwen die volledig genezen waren van ieder symptoom van DUB 29% in de Qlairagroep vergeleken met 2% in de placebogroep.

Het oestrogeen in Qlaira is estradiolvaleraat, een ester van het natuurlijke humaan 17 β -estradiol (1 mg estradiolvaleraat komt overeen met 0,76 mg 17 β -estradiol). Dit oestrogeen verschilt van de oestrogenen ethinylestradiol, of de prodrug ervan mestranol, die in andere OAC's worden gebruikt door het ontbreken van een ethynylgroep op positie 17 α .

Dienogest is een nortestosteronderivaat zonder androgene, maar eerder met anti-androgene werking, met ongeveer een derde van die van cyproteronacetaat. Dienogest bindt aan de progesteronreceptor van de uterus van de mens met slechts 10 % van de relatieve affiniteit van progesteron. Ondanks de lage affiniteit voor de progesteronreceptor heeft dienogest *in vivo* een sterk progestagene werking. Dienogest heeft *in vivo* geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde werking.

In één klinisch onderzoek is bij een subgroep vrouwen (n=218) na 20 behandelingscycli de endometriumhistologie onderzocht. Er waren geen abnormale resultaten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- **Dienogest**

Absorptie

Oraal toegediend dienogest wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na orale toediening van de Qlaira-tablet met 2 mg estradiolvaleraat + 3 mg dienogest wordt na ongeveer 1 uur een maximale serumconcentratie van 90,5 ng/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 91 %. De farmacokinetiek van dienogest is dosisafhankelijk binnen het doseringsbereik van 1-8 mg.

Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen klinisch relevant effect op de snelheid en mate van absorptie van dienogest.

Distributie

Een relatief grote fractie van 10 % van het circulerende dienogest is aanwezig in vrije vorm en ongeveer 90 % is niet-specifiek gebonden aan albumine. Dienogest bindt niet aan de specifieke transporteiwitten SHBG en CBG. Het distributievolume van dienogest bij steady-state ($V_{d,ss}$) bedraagt 46 l na intraveneuze toediening van 85 μg ^3H -dienogest.

Biotransformatie

Dienogest wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd volgens de bekende routes voor steroïdmetabolisme (hydroxylatie, conjugatie), voornamelijk door CYP3A4. De farmacologisch inactieve metabolieten worden uitgescheiden, waardoor dienogest snel als belangrijkste fractie in het plasma voor ongeveer 50 % van circulerende van dienogest afkomstige stoffen verantwoordelijk wordt. De totale klaring na intraveneuze toediening van ^3H -dienogest is berekend op 5,1 l/u.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van dienogest bedraagt ongeveer 11 uur. Dienogest wordt extensief gemetaboliseerd en slechts 1 % van het geneesmiddel wordt onveranderd uitgescheiden. De uitscheidingsverhouding urine tot feces is ongeveer 3:1 na orale toediening van 0,1 mg/kg. Na orale toediening wordt 42 % van de dosis binnen de eerste 24 uur en 63 % binnen 6 dagen geëlimineerd door uitscheiding via de nieren. Een combinatie van 86 % van de dosis is na 6 dagen via de urine en feces uitgescheiden.

Steady-state-condities

De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door SHBG-spiegels. Steady-state wordt bereikt na 3 dagen met dezelfde dosering van 3 mg dienogest in combinatie met 2 mg estradiolvaleraat. De dal-, maximale en gemiddelde serumdienogestconcentraties bij steady-state zijn respectievelijk 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml en 33,7 ng/ml. De gemiddelde accumulatieverhouding voor AUC (0-24 uur) is bepaald als 1,24.

- **Estradiolvaleraat**

Absorptie

Na orale toediening wordt estradiolvaleraat volledig geabsorbeerd. Splitsing in estradiol en valeriaanzuur vindt plaats tijdens absorptie door het darmslijmvlies of in de loop van de eerste leverpassage. Hierbij ontstaan estradiol en de metabolieten daarvan, estron en estriol. Maximale serumestradiolconcentraties van 70,6 pg/ml worden bereikt tussen 1,5 en 12 uur na enkelvoudige inname van de tablet met 3 mg estradiolvaleraat op dag 1.

Biotransformatie

Het valeriaanzuur wordt zeer snel afgebroken. Na orale toediening is ongeveer 3 % van de dosis direct biologisch beschikbaar als estradiol. Estradiol ondergaat een uitgebreid first pass-effect en een aanzienlijk deel van de toegediende dosis wordt al in het maagdarmslijmvlies gemetaboliseerd. Samen met het presystemische metabolisme in de lever wordt ongeveer 95 % van de oraal toegediende dosis gemetaboliseerd voordat deze de systemische circulatie in gaat. De belangrijkste metabolieten zijn estron, estronsulfaat en estronglucuronide.

Distributie

In serum is 38 % van het estradiol gebonden aan SHBG, 60 % aan albumine en 2-3 % circuleert in vrije vorm. Estradiol kan de serumconcentraties van SHBG licht verhogen, op een dosisafhankelijke wijze. Op dag 21 van de behandelingscyclus was het SHBG ongeveer 148 % van de uitgangswaarde en het nam af tot ongeveer 141 % van de uitgangswaarde op dag 28 (einde van de placebofase). Een schijnbaar distributievolume van ongeveer 1,2 l/kg werd bepaald na intraveneuze toediening.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van circulerend estradiol is ongeveer 90 min. Na orale toediening is de situatie echter anders. Vanwege het grote circulerende depot oestrogensulfaten en -glucuroniden als ook de enterohepatische recirculatie, vertegenwoordigt de terminale halfwaardetijd van estradiol na orale toediening een samengestelde parameter die afhankelijk is van al deze processen en binnen het bereik van ongeveer 13-20 uur ligt.

Estradiol en de metabolieten daarvan worden voornamelijk via de urine uitgescheiden en ongeveer 10 % wordt uitgescheiden via de ontlasting.

Steady-state-condities

De farmacokinetiek van estradiol wordt beïnvloed door SHBG-spiegels. Bij jonge vrouwen zijn de gemeten plasma-estradiolspiegels een samenstelling van het endogene estradiol en het uit Qlaira ontstane estradiol. Tijdens de behandelingsfase van 2 mg estradiolvaleraat + 3 mg dienogest zijn de maximale en gemiddelde serum-estradiolconcentraties bij steady-state respectievelijk 66,0 pg/ml en 51,6 pg/ml. De hele cyclus van 28 dagen door bleven stabiele minimale estradiolconcentraties gehandhaafd in het bereik van 28,7 pg/ml tot 64,7 pg/ml.

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetiek van Qlaira is niet onderzocht bij patiënten met verminderde nier- of leverwerking.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Een carcinogeniciteitsonderzoek met dienogest bij muizen en een meer beperkt onderzoek bij ratten toonde geen tumorgroei aan. Het is echter bekend dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen als gevolg van hun hormonale werking.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<u>Werkzame filmomhulde tabletten</u>	<u>Placebo (niet-werkzame) filmomhulde tabletten</u>
	<i>Tabletkern:</i>
lactosemonohydraat	lactosemonohydraat
maiszetmeel	maiszetmeel
voorverstijfseld maiszetmeel	povidon K25 (E1201)
povidon K25 (E1201)	magnesiumstearaat (E572)
magnesiumstearaat (E572)	
	<i>Tabletcoating:</i>
hypromellose type 2910 (E464)	hypromellose type 2910 (E464)
macrogol 6000	talk (E553b)
talk (E553b)	titaniumdioxide (E171)
titaniumdioxide (E171)	
ijzeroxide rood (E172)	
en/ of	
ijzeroxide geel (E172)	

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van transparant PVC en aluminium in een kartonnen wallet

- Presentatie

Verpakkingsgrootten:

- 1 x 28 filmomhulde tabletten
- 3 x 28 filmomhulde tabletten
- 6 x 28 filmomhulde tabletten

Elke wallet (28 filmomhulde tabletten) bevat in de volgende volgorde: 2 donkergele tabletten, 5 middelrode tabletten, 17 lichtgele tabletten, 2 donkerrode tabletten en 2 witte tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 101491

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2008
Datum van laatste hernieuwing: 3 november 2013

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 augustus 2022