

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qlaira® Filmtabletten
Estradiolvalerat/Dienogest

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Walletpackung (28 Filmtabletten) beinhaltet in der folgenden Reihenfolge:

2 dunkelgelbe Tabletten mit 3 mg Estradiolvalerat
5 mittelrote Tabletten mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest
17 hellgelbe Tabletten mit 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest
2 dunkelrote Tabletten mit 1 mg Estradiolvalerat
2 weiße Tabletten, die keine Wirkstoffe enthalten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose (nicht mehr als 50 mg pro Tablette)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Dunkelgelbe Filmtablette, rund, mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DD“ in einem regelmäßigen Sechseck.

Mittelrote Filmtablette, rund, mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DJ“ in einem regelmäßigen Sechseck.

Hellgelbe Filmtablette, rund, mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DH“ in einem regelmäßigen Sechseck.

Dunkelrote Filmtablette, rund, mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DN“ in einem regelmäßigen Sechseck.

Weiße Filmtablette, rund, mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DT“ in einem regelmäßigen Sechseck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Behandlung starker Menstruationsblutungen ohne organische Ursache bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen.

Bei der Entscheidung, Qlaira® zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Qlaira® mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KKH) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Einnahme von Qlaira®

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas

Flüssigkeit, in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Die Tabletteneinnahme erfolgt durchgehend. Über 28 aufeinander folgende Tage muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Mit der jeweils nächsten Packung wird am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen. Eine Abbruchblutung setzt üblicherweise während der Einnahme der letzten Tabletten einer Walletpackung ein und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Walletpackung begonnen wird. Bei einigen Frauen beginnt die Blutung, nachdem die ersten Tabletten aus der neuen Walletpackung eingenommen wurden.

Beginn der Einnahme von Qlaira®

- Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am ersten Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen.

- Wechsel von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombinierte orale kontraceptive Pille/KOK, Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Einnahme von Qlaira® soll am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) des vorherigen KOK begonnen werden. Für den Fall, dass ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurde, sollte am Tag der Entfernung begonnen werden.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem gestagenfreisetzenden Intrauterinpessar (IUP)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden. Die Umstellung von einem Implantat oder IUP muss am Tag der Entfernung erfolgen und die Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten **9 Tage** der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer nicht hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von Qlaira® begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Die Frauen sollen angewiesen werden, an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn soll die Frau während der ersten **9 Tage** der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung von der Frau abgewartet werden.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die vergessene Einnahme der (weißen) Placebotabletten kann vernachlässigt werden. Die vergessenen Placebotabletten sollten jedoch verworfen werden, um eine versehentliche Verlängerung des Intervalls zwischen der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten zu vermeiden.

Die folgenden Hinweise beziehen sich nur auf vergessene wirkstoffhaltige Tabletten:

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, muss die Tablette sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der kontraceptive Schutz ist nicht eingeschränkt.

Wenn die Einnahmezeit **um mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, **auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden**. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit.

Abhängig vom Zyklustag, an dem die Einnahme der Tablette vergessen wurde (Details siehe Tabelle auf Seite 2), müssen **zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen** (z.B. eine Barriere-Methode wie z.B. ein Kondom) wie nachfolgend beschrieben angewendet werden.

An einem Tag sollten nicht mehr als zwei Tabletten eingenommen werden.

Wurde der Beginn der Einnahme von Tabletten aus einer neuen Walletpackung oder die Einnahme von einer oder mehrerer Tabletten an den Tagen 3–9 der Walletpackung vergessen, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen (vorausgesetzt, dass in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat). Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten (mit den beiden kombinierten Wirkstoffen an den Tagen 3–24) vergessen wurden und je näher diese im Bereich des Intervalls liegen, in dem die wirkstofffreien Tabletten einzunehmen sind.

Bei vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung am Ende der Walletpackung/Beginn einer neuen Walletpackung, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontraceptive Maßnahmen sind erforderlich.

Bei Erbrechen in den ersten 3–4 Stunden nach der Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette sollte die nächste Tablette so schnell wie möglich eingenommen werden. Die Einnahme dieser Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit erfolgen. Wenn



TAG	Farbe Gehalt Estradiolvalerat (EV)/ Dienogest (DNG)	Vorgehen, wenn der Einnahmezeitpunkt einer Tablette um mehr als 12 Stunden über- schritten wurde:
1–2	Dunkelgelbe Tabletten (3,0 mg EV)	– Holen Sie die Einnahme der vergessenen Tablette sofort nach und nehmen Sie die darauf folgende Tablette zum gewohnten Zeitpunkt ein (auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden) – Setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort – Wenden Sie während der nächsten 9 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an
3–7	Mittelrote Tabletten (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8–17	Hellgelbe Tabletten (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18–24	Hellgelbe Tabletten (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	– Verwerfen Sie die aktuelle Walletpackung und beginnen Sie sofort mit der ersten Tablette einer neuen Walletpackung – Setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort – Wenden Sie während der nächsten 9 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an
25–26	Dunkelrote Tabletten (1,0 mg EV)	– Holen Sie die Einnahme der vergessenen Tablette sofort nach und nehmen Sie die darauf folgende Tablette zum gewohnten Zeitpunkt ein (auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden) – Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich
27–28	Weißer Tabletten (Placebos)	– Verwerfen Sie die vergessene Tablette und setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort – Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich

mehr als 12 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 unter „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Walletpackung einnehmen.

Zusätzliche Informationen für besondere Anwendergruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten für die Anwendung bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Geriatrische Patienten

Qlaira® ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Qlaira® ist für Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Qlaira® wurde nicht speziell bei Anwenderinnen mit Nierenfunktionsstörungen getestet.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KHK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)

- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z.B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Qlaira® sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Qlaira® beendet werden sollte.

Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KHK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) ist auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen. Es liegen keine epidemiologischen Studien zu den Wirkungen von KOKs, die Estradiol oder Estradiolvalerat enthalten, vor. Alle nachfolgend genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beruhen auf den klinischen und epidemiologischen Daten von *Ethinylestradiol*-haltigen KOKs. Ob diese Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen auch für die Anwendung von Qlaira® zutreffen, ist nicht bekannt.

- Kreislauferkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Qlaira® im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden. Bei dem Gespräch ist sicherzustellen, dass sie Folgendes versteht:**

- das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Qlaira®,
- wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und
- dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.

Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko für eine VTE mit Dienogest-haltigen KHK in Kombination mit Estradiol im Vergleich zum Risiko mit niedrig dosierten Levonorgestrel-haltigen KHK ist.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle rechts). Qlaira® ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose. Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Qlaira® nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfarbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen). Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In man-

chen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle auf Seite 4). Qlaira® ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;

¹ Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin. Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

● Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOKs (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) beeinflusst wurde.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOKs anwenden. Das

erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOKs oder solchen, die früher KOKs eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei KOK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von KOKs oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOKs gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOKs einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

● Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie KOKs einnehmen.

Obwohl bei vielen Frauen, die KOKs einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch bei Anwendung eines KOK eine anhaltende,

klinisch relevante Hypertonie entwickelt, muss das Kontrazeptivum abgesetzt und die Hypertonie ärztlich behandelt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs nicht bewiesen werden: Ikterus und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidal Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von KOKs erforderlich.

Obwohl KOKs einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOKs anwenden (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden während sie KOKs einnehmen, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

Bei Anwendung von KOKs wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von KOKs nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention verursachen und aus diesem Grund müssen Patientinnen mit einer Herz- oder Nierenfunktionsstörung sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit einer terminalen Niereninsuffizienz sollten engmaschig beobachtet werden, da nach der Anwendung von Qlaira® die Menge des zirkulierenden Estrogens erhöht sein kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 50 mg Lactose pro Tablette. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die auf einer lactosefreien Diät sind, sollten diese Menge beachten.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Qlaira® muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Qlaira® im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist. Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOKs kann beispielsweise in folgenden Fällen herabgesetzt sein: wenn wirkstoffhaltige Tabletten vergessen wurden (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (Abschnitt 4.2) während der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (Abschnitt 4.5).

Zykluskontrolle

Bei allen KOKs kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Basierend auf den Angaben in Patientinnen-tagebüchern aus einer vergleichenden klinischen Studie lag der Anteil der Frauen, die während eines Zyklus Zwischenblutungen hatten, bei 10–18 % unter den Qlaira®-Anwenderinnen.

Bei den Anwenderinnen von Qlaira® kann Amenorrhoe auftreten, obwohl sie nicht schwanger sind. Gemäß den Angaben in Patientinnentagebüchern tritt eine Amenorrhoe in ungefähr 15 % der Zyklen auf.

Wenn Qlaira® wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme von Qlaira® vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder in zwei aufeinander folgenden Zyklen die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung von Qlaira® fortgesetzt wird.

Bei anhaltenden unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische

Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Küretage beinhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Informationen zur Verschreibung der jeweiligen Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur für kombinierte orale Kontrazeptiva im Allgemeinen beschrieben oder wurden in klinischen Studien mit Qlaira® untersucht.

• Wirkung anderer Arzneimittel auf Qlaira®

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Vorgehensweise

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOKs durch Enzyminduktion) wie z. B.: Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbammat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten).

In einer klinischen Studie führte Rifampicin als starker Cytochrom-P450 (CYP)3A4-Induzie-

rer zu einem signifikanten Absinken der Steady-State-Konzentrationen und der systemischen Exposition von Dienogest und Estradiol. Die AUC (0–24 h) von Dienogest und Estradiol im Steady-State waren um 83 % beziehungsweise 44 % abgefallen.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOKs:

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOKs die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nichtnukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOKs verringern (Enzyminhibitoren):

Dienogest ist ein Substrat des Cytochrom P450 (CYP)3A4.

Die klinische Bedeutsamkeit von möglichen Interaktionen mit Enzyminhibitoren ist unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder des Gestagens oder beider erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Enzym-Inhibitors Ketoconazol führte zu einer 2,9-fachen (für Dienogest) bzw. 1,6-fachen (für Estradiol) Erhöhung der AUC (0–24 h) im Steady State. Die gleichzeitige Verabreichung des mittelstarken Inhibitors Erythromycin führte zu einer 1,6-fachen (für Dienogest) bzw. 1,3-fachen (für Estradiol) Erhöhung der AUC (0–24 h) im Steady State.

• Wirkung von Qlaira® auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde durch die gleichzeitige Anwendung von 2 mg Dienogest + 0,03 mg Ethinylestradiol nicht beeinträchtigt. Auf diese Weise wurden die Ergebnisse von in-vitro-Studien bestätigt, die zeigen, dass eine Hemmung von CYP-Enzymen durch Qlaira® bei therapeutischen Dosen unwahrscheinlich ist.

• Sonstige Arten von Wechselwirkungen Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B.



des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Qlaira® darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Falls unter der Einnahme von Qlaira® eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme sofort beendet werden. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen mit KOKs, die Ethinylestradiol enthalten, fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOKs eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOKs in der Schwangerschaft. Tierstudien weisen nicht auf ein reproduktionstoxikologisches Risiko hin (siehe Abschnitt 5.3).

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

KOKs können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern

und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOKs generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

Fertilität

Qlaira® ist indiziert für die Verhinderung der Schwangerschaft. Zu Informationen über die Rückkehr der Fruchtbarkeit siehe Abschnitt 5.1.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KOKs beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei der Anwendung von Qlaira als Kontrazeptivum oder zur Behandlung starker Menstruationsblutungen ohne organische Ursache bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen, am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Akne, Brustbeschwerden, Kopfschmerzen, Zwischenblutungen, Übelkeit und Gewichtszunahme.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle und venöse Thromboembolien, die in Abschnitt 4.4 beschrieben sind.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOC) kategorisiert. Der geeignetste MedDRA-Begriff (Version 12.0) wurde verwendet, um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben. Synonyme oder in Zusammenhang stehende Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber auch berücksichtigt werden. Die Häufigkeiten basieren auf Daten klinischer Studien. Die Nebenwirkungen wurden in fünf klinischen Phase-III-Studien erfasst (N = 2.266 fertile Frauen, N = 264 Frauen mit dysfunktionellen uterinen Blutungen ohne organische Ursache, die eine orale Kontrazeption wünschten) und zumindest möglicherweise mit der Anwendung von Qlaira® in einen kausalen Zusammenhang gebracht. Alle Nebenwirkungen, die unter „Selten“ angegeben sind, traten bei ein bis zwei Probandinnen auf, was < 0,1 % entspricht.

N = 2.530 Frauen (100,0 %)

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, mykotische vulvo-vaginale Infektion ¹ , vaginale Infektion	Candidiasis, oraler Herpes, PID (Unterleibsentzündung), vermutetes okuläres Histoplasmose-Syndrom, Tinea versicolor, Harnwegsinfektion, bakterielle Vaginitis,
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verstärkter Appetit	Flüssigkeitsretention, Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen		Depression/depressive Verstimmung, emotionale Störung ² , Schlaflosigkeit, verminderte Libido ³ , psychische Störung, Stimmungswechsel ⁴	Aggression, Angst, Dysphorie, verstärkte Libido, Nervosität, Alptraum, Unruhe, Schlafstörung, Stress
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ⁵	Benommenheit, Migräne ⁶	Aufmerksamkeitsstörung, Parästhesie, Vertigo
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit, trockene Augen, Augenschwellung
Herzkrankungen			Myokardinfarkt, Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung, Hypertonie	blutende Varizen, venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE), Hypotonie, Thrombophlebitis, Venenschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen ⁷ , Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen	Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Leberenzyme ⁸	fokal noduläre Hyperplasie der Leber, chronische Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne ⁹	Alopezie, Hyperhidrosis, Pruritus ¹⁰ , Hautausschlag ¹¹	allergische Hautreaktion ¹² , Chloasma, Dermatitis, Hirsutismus, Hypertrichose, Neurodermitis, Pigmentationsstörung, Seborrhoe, Hauterkrankung ¹³

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe	Rückenschmerzen, Kieferschmerzen, Schweregefühl
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege			Schmerzen im Bereich des Harntrakts
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhoe, Brustbeschwerden ¹⁴ , Dysmenorrhoe, Zwischenblutungen (Metrorrhagie) ¹⁵	Brustvergrößerung ¹⁶ , Gewebsveränderungen in der Brust, Zervixdysplasie, dysfunktionelle uterine Blutungen, Dyspareunie, fibrozystische Brustveränderungen, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Ovarialzysten, Unterbauchschmerzen, prämenstruelles Syndrom, Uterusleiomyom, Uteruskrämpfe, uterine/vaginale Blutungen einschließlich. Schmierblutung ¹⁷ , vaginaler Ausfluss, vulvovaginale Trockenheit	Ungewöhnliche Abbruchblutungen, benigne Brustneoplasien, Mamma-Karzinom in situ, Brustzysten, Brustsekretion, zervikale Polypen, zervikales Erythem, koitale Blutungen, Galaktorrhoe, genitaler Ausfluss, Hypomenorrhoe, verspätete Menstruation, rupturierte Ovarialzyste, Vaginalgeruch, vulvovaginales Brennen, vulvovaginale Beschwerden
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Dyspnoe, Epistaxis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Reizbarkeit, Ödeme ¹⁸	Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein, Pyrexie
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme, Blutdruckveränderungen ¹⁹	pathologischer Zervixabstrich

1 einschließlich vulvovaginaler Candidiasis und identifizierter zervikaler Pilzproben

2 einschließlich Weinen und Affektlabilität

3 einschließlich Libidoverlust

4 einschließlich Stimmungsänderungen und Stimmungsschwankungen

5 einschließlich Spannungskopfschmerz und Sinuskopfschmerz

6 einschließlich Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura

7 einschließlich abdominaler Distension, oberer Abdominalschmerz und unterer Abdominalschmerz

8 einschließlich Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht und Gamma-Glutamyltransferase erhöht

9 einschließlich pustulöser Akne

10 einschließlich generalisiertem Pruritus und juckendem Hautausschlag

11 einschließlich fleckigem Ausschlag

12 einschließlich allergischer Dermatitis und Urtikaria

13 einschließlich Spannen der Haut

14 einschließlich Brustschmerzen, Brustempfindlichkeit, Erkrankungen und Schmerzen der Brustwarzen

15 einschließlich unregelmäßiger Menstruation

16 einschließlich Brustschwellung

17 einschließlich vaginaler Hämorrhagie, genitaler Hämorrhagie und uteriner Hämorrhagie

18 einschließlich peripherer Ödeme

19 einschließlich erhöhtem Blutdruck und erniedrigtem Blutdruck

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Das Auftreten von Amenorrhoe und Zwischenblutungen, basierend auf den Angaben in Patientinnentagebüchern, ist in Abschnitt 4.4 „Zykluskontrolle“ zusammengefasst.

Bei Anwenderinnen von KOKs wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

Tumoren

- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOKs geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOKs ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4;

- Lebertumoren;

Andere Erkrankungen

- Erythema nodosum, Erythema multiforme;
- Brustsekretion;
- Hypertonie;
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOKs nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lu-

pus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;

- bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern;
- akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme von KOKs erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben;
- Chloasma;
- Überempfindlichkeit (inklusive Symptomen wie z. B. Hautausschlag, Urtikaria).

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOKs mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5.).



Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende schädliche Wirkungen einer Überdosierung vor. Folgende Symptome können auftreten, wenn eine Überdosis wirkstoffhaltiger Tabletten eingenommen wurde: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (ATC): Gestagene und Estrogene, Sequentialpräparat

ATC-Code: G03AB08

In klinischen Studien, die mit Qlaira® in der Europäischen Union und in den USA/Kanada durchgeführt wurden, wurden folgende Pearl-Indices berechnet:

Pearl-Index (Alter 18–50 Jahre):
Methodenversagen: 0,42 (oberer Grenzwert 95 % KI 0,77)
Anwendungsfehler und Methodenversagen: 0,79 (oberer Grenzwert 95 % KI 1,23)

Pearl-Index (Alter 18–35 Jahre):
Methodenversagen: 0,51 (oberer Grenzwert 95 % KI 0,97)
Anwendungsfehler und Methodenversagen: 1,01 (oberer Grenzwert 95 % KI 1,59)

Die kontrazeptive Wirkung von KOKs beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung, die Veränderung des zervikalen Sekrets und Endometriumsveränderungen als die wichtigsten anzusehen sind.

In einer Ovulationshemmstudie über 3 Zyklen führte die Anwendung von Qlaira® zu einer Unterdrückung der follikulären Entwicklung in der Mehrzahl der Frauen. Die ovarielle Aktivität kehrte im Zyklus nach der Einnahme wieder zu Werten vor der Einnahme zurück.

Das Qlaira®-Therapieschema (allmähliches Absenken des Estrogens und allmähliches Erhöhen des Gestagens) kann angewendet werden um starke Menstruationsblutungen ohne organische Ursache zu behandeln, ein Symptom, welches manchmal als dysfunktionelle uterine Blutung (DUB) beschrieben wird.

Zwei multizentrische, randomisierte Doppelblind-Studien mit ähnlichem Design wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Qlaira® bei Frauen mit Symp-

tomen einer DUB, die orale Kontrazeption wünschten, zu untersuchen. Insgesamt wurden 269 Frauen in die Qlaira®-Gruppe randomisiert und 152 Patientinnen in die Placebo-Gruppe.

Nach 6 Monaten Behandlung verminderte sich der mittlere menstruelle Blutverlust (MBL) um 88 % von 142 ml auf 17 ml in der Qlaira®-Gruppe verglichen mit 24 % von 154 ml auf 117 ml in der Placebo-Gruppe.

Nach 6-monatiger Behandlung war der Anteil an vollkommen von DUB-Symptomen geheilten Frauen 29 % in der Qlaira®-Gruppe, verglichen mit 2 % in der Placebo-Gruppe.

Das in Qlaira® enthaltene Estrogen ist Estradiolvalerat, ein Ester des natürlich beim Menschen vorkommenden 17 β -Estradiols (1 mg Estradiolvalerat entspricht 0,76 mg 17 β -Estradiol). Dieses Estrogen unterscheidet sich von den Estrogenen Ethinylestradiol oder dessen Prodrug Mestranol, die in anderen KOKs verwendet werden, durch die fehlende Ethinylgruppe in der 17- α -Position.

Dienogest ist ein 19-Nortestosteron-Derivat ohne androgene Aktivität, sondern eher mit einer antiandrogenen Aktivität, die etwa einem Drittel der Aktivität des Cyproteronacetats entspricht. Dienogest bindet an den Progesteron-Rezeptor im menschlichen Uterus mit nur 10 % der relativen Affinität des Progesterons. Trotz seiner geringen Affinität zum Progesteron-Rezeptor, hat Dienogest in vivo einen starken gestagenen Effekt. Dienogest hat keine signifikanten androgenen, mineralokortikoiden oder glukokortikoiden Eigenschaften in vivo.

Eine histologische Untersuchung des Endometriums bei einer Untergruppe der Frauen (n = 218) in einer klinischen Studie nach 20 Behandlungszyklen ergab keine anormalen Befunde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

• Dienogest

Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach oraler Gabe der Qlaira®-Tablette mit 2 mg Estradiolvalerat + 3 mg Dienogest werden maximale Serumkonzentrationen von 90,5 ng/ml nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt circa 91 %. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Menge und das Ausmaß der Dienogest-Resorption.

Verteilung

Ein relativ hoher Anteil von 10 % des zirkulierenden Dienogest liegt in freier Form vor, während circa 90 % unspezifisch an Albumin gebunden sind. Dienogest bindet nicht an die spezifischen Transportproteine SHBG und CBG. Nach intravenöser Gabe von 85 μ g 3 H-Dienogest beträgt das Verteilungsvolumen im Steady-State ($V_{d,ss}$) von Dienogest 46 l.

Biotransformation

Dienogest wird fast vollständig über die bekannten Wege des Steroidmetabolismus

(Hydroxylierung, Konjugation), hauptsächlich durch CYP3A4, abgebaut. Die pharmakologisch inaktiven Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, mit dem Ergebnis, dass Dienogest als Hauptanteil im Plasma etwa 50 % der zirkulierenden, von Dienogest abgeleiteten Verbindungen ausmacht. Die Gesamt-Clearance nach intravenöser Gabe von 3 H-Dienogest lag bei 5,1 l/h.

Ausscheidung

Die Plasmahalbwertszeit von Dienogest liegt bei circa 11 Stunden. Dienogest wird weitestgehend metabolisiert und nur 1 % des Wirkstoffs wird unverändert ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg ist das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion etwa 3:1. Nach oraler Gabe werden 42 % der Dosis innerhalb der ersten 24 Stunden und 63 % innerhalb von 6 Tagen über die Nieren ausgeschieden. Über Urin und Fäzes werden nach 6 Tagen insgesamt 86 % der Dosis ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach wiederholter täglicher Einmalgabe von 3 mg Dienogest in Kombination mit 2 mg Estradiolvalerat wird nach der dritten Gabe ein Steady-State von Dienogest mit einer minimalen Serumkonzentration von 11,8 ng/ml, einer maximalen Serumkonzentration von 82,9 ng/ml und einer durchschnittlichen Konzentration von 33,7 ng/ml erreicht. Der mittlere Akkumulationsfaktor basierend auf AUC (0–24h) beträgt 1,24.

• Estradiolvalerat

Resorption

Nach oraler Gabe wird Estradiolvalerat vollständig resorbiert. Eine Aufspaltung zu Estradiol und Valeriansäure findet während der Resorption über die Darmschleimhaut oder im Verlauf der ersten Leberpassage statt. Dies führt zum Anstieg des Estradiols und seiner Metaboliten Estron und Estriol. Nach einmaliger Einnahme einer Tablette mit 3 mg Estradiolvalerat an Tag 1 werden die maximalen Estradiolkonzentrationen im Serum von 70,6 pg/ml nach 1,5 bis 12 Stunden erreicht.

Biotransformation

Die Valeriansäure wird sehr schnell metabolisiert. Nach oraler Gabe sind circa 3 % der Dosis direkt als Estradiol bioverfügbar. Estradiol unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt und ein beträchtlicher Teil der verabreichten Dosis wird bereits in der gastrointestinalen Mukosa metabolisiert. Zusammen mit dem präsystemischen Metabolismus in der Leber werden circa 95 % der oral verabreichten Dosis metabolisiert, ehe sie den systemischen Kreislauf erreicht. Die Hauptmetaboliten sind Estron, Estronsulfat und Estronlucuronid.

Verteilung

Estradiol wird im Serum zu 38 % an SHBG und 60 % an Albumin gebunden; 2–3 % zirkulieren in freier Form. Estradiol kann dosisabhängig einen leichten Anstieg der SHBG-Serumkonzentrationen induzieren. Am 21. Tag des Behandlungszyklus betrug SHBG circa 148 % des Ausgangswerts und

sank auf circa 141 % des Ausgangswerts bis zum 28. Tag (Ende der Placebophase). Nach intravenöser Gabe betrug das scheinbare Verteilungsvolumen circa 1,2 l/kg.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von zirkulierendem Estradiol beträgt etwa 90 Minuten. Nach oraler Gabe liegt jedoch eine andere Situation vor. Aufgrund der großen zirkulierenden Menge an Estrogensulfaten und -glucuroniden sowie der enterohepatischen Rezirkulation ist die terminale Halbwertszeit von Estradiol nach oraler Gabe ein zusammengesetzter Parameter, der von all diesen Prozessen abhängig ist und im Bereich von 13–20 Stunden liegt.

Estradiol und seine Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin und nur ca. 10 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei jungen Frauen setzen sich die gemessenen Estradiolplasmaspiegel aus endogenem Estradiol und dem durch Qlaira® zugeführten Estradiol zusammen. Während der Behandlungsphase mit 2 mg Estradiolvalerat + 3 mg Dienogest betrugen die maximalen und durchschnittlichen Serumkonzentrationen von Estradiol im Steady-State 66,0 pg/ml bzw. 51,6 pg/ml. Während des gesamten 28-Tage-Zyklus wurden stabile Estradiol-Minimalkonzentrationen im Bereich von 28,7 pg/ml bis 64,7 pg/ml aufrechterhalten.

Besondere Patientenpopulationen

Die Pharmakinetik von Qlaira® ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine Kanzerogenitätsstudie mit Dienogest an Mäusen und eine weitere begrenzt aussagefähige Studie an Ratten zeigten keine Zunahme an Tumoren. Es ist jedoch bekannt, dass Sexualsteroiden aufgrund ihrer hormonalen Aktivität das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten:

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon K25 (E1201)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E572)

Tablettenhülle:

Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Talkum (E553b)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

und/oder
Eisen(III)-oxid (E 172)

Wirkstofffreie Filmtabletten:

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K25 (E1201)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E572)

Tablettenhülle:

Hypromellose (E464)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen in einer Karton-Walletpackung

Packungsgrößen:

1 × 28 Filmtabletten
3 × 28 Filmtabletten
6 × 28 Filmtabletten

Jede Walletpackung (28 Filmtabletten) beinhaltet in der folgenden Reihenfolge: 2 dunkelgelbe Tabletten und 5 mittelrote Tabletten und 17 hellgelbe Tabletten und 2 dunkelrote Tabletten und 2 weiße Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Straße 15
07745 Jena
Telefon: 03641-648888
Telefax: 03641-648889
E-Mail: frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

71897.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Januar 2009

Datum der Verlängerung der Zulassung:
30. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt