

## Qlaira Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Packung (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:** Lactose (nicht mehr als 50 mg pro Tablette)  
Die 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 regelmäßigem Sechseck.
- Mittelrote Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DJ“ in einem regelmäßigem Sechseck.
- Hellgelbe Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DH“ in einem regelmäßigem Sechseck.
- Dunkelrote Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DN“ in einem regelmäßigem Sechseck.
- Weiße Filmtablette, rund mit beidseitig gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DT“ in einem regelmäßigem Sechseck.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Behandlung von starken Menstruationsblutungen bei Frauen ohne organische Erkrankung, die eine orale Kontrazeption anwenden möchten.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### 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 Packung ein und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird. Bei einigen Frauen beginnt die Blutung, nachdem die ersten Tabletten aus der neuen Packung 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 Kontrazeptiva, 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) ihres vorherigen KOKs 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 Intrauterinpressar (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 kontrazeptive 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 Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit.

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

TAG	Farbe Gehalt Estradiolvalerat (EV)/ Dienogest (DNG)	Vorgehen, wenn der Einnahmezeitpunkt einer Tablette um mehr als 12 Stunden überschritten wurde:
1 – 2	<b>Dunkelgelbe Tabletten</b> (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	<b>Mittelrote Tabletten</b> (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	<b>Hellgelbe Tabletten</b> (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	– Wenden Sie während der nächsten 9 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an
18 – 24	<b>Hellgelbe Tabletten</b> (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	– Verwerfen Sie die aktuelle Packung und beginnen Sie sofort mit der ersten Tablette einer neuen Packung – Setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort – Wenden Sie während der nächsten 9 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an
25 – 26	<b>Dunkelrote Tabletten</b> (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	<b>Weiße Tabletten</b> (Placebos)	– Verwerfen Sie die vergessene Tablette und setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort – Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich

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

Wurde der Beginn der Einnahme von Tabletten aus einer neuen Packung oder die Einnahme von einer oder mehrerer Tabletten an den Tagen 3 – 9 der Packung 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.

Nach vergessener Tabletteneinnahme mit anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung am Ende der Packung / Beginn einer neuen Packung, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### Pädiatrische Population

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

#### Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Diarrhoe) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontrazeptive 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 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 Packung einnehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen

während der KOK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z.B. Myokardinfarkt) oder deren Prodromalstadien (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse (siehe 4.4) oder eine arterielle Thrombose:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomozysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- 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
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweise

Bei Vorliegen einer der unten aufgeführten Erkrankungen/ Risikofaktoren sollten die Vorteile der Anwendung des KOKs gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Frau abgewogen und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich für die Einnahme entscheidet. Bei Verschlechterung oder erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren muss die Anwenderin unbedingt ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob das KOK abgesetzt werden soll.

Es liegen keine epidemiologischen Studien zu den Wirkungen von KOK, 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 KOK. Ob diese Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen auch für die Anwendung von Qlaira zutreffen ist nicht bekannt.

##### • **Kreislaufkrankungen**

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die VTE-Inzidenz für Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt (< 50 µg Ethinylestradiol), bei etwa 20-40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre liegt. Die Risikoabschätzung variiert jedoch je nach Gestagen. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre.

Die Anwendung jedes kombinierten oralen Kontrazeptivums (einschließlich Qlaira) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums am höchsten. Die VTE-Inzidenz assoziiert mit einer Schwangerschaft wird auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt. In 1 bis 2% der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Das VTE-Risiko für die Anwendung von Qlaira ist derzeit unbekannt.

Epidemiologische Studien haben auch einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK, die Ethinylestradiol enthalten und einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) gezeigt.

Bei KOK-Anwenderinnen wurde extrem selten von Thrombosen in anderen Blutgefäßabschnitten, z.B. in den Leber-, Mesenterial-, Nieren-, Hirn- oder Netzhautvenen und -arterien berichtet. Es besteht kein Konsens darüber, ob das Auftreten solcher Ereignisse in Zusammenhang mit der Einnahme von KOK steht.

**Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose/ eines thromboembolischen Ereignisses oder zerebrovaskulären Insults können sein:**

- einseitige Schmerzen im Bein und/oder Schwellungen eines Beines;
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend;
- plötzlich auftretende Atemnot;
- plötzlich auftretender Husten;
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen;
- plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust;
- Diplopie;
- undeutliche Sprache oder Aphasie;
- Vertigo;
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall;
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils; Störungen der Motorik;
- „akutes“ Abdomen.

**Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse bei Anwenderinnen von KOK steigt mit:**

- zunehmendem Alter;
- einer positiven Familienanamnese (Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines KOK entschieden wird;
- längerfristiger Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, operativen Eingriffen an den Beinen oder ausgedehnten Traumen. In diesen Situationen ist es ratsam, das orale Kontrazeptivum abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Es sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden, falls das orale Kontrazeptivum nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist.
- Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m<sup>2</sup>)

Über die mögliche Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

**Das Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse oder eines zerebrovaskulären Insults steigt mit:**

- zunehmendem Alter;
- Rauchen (Frauen über 35 Jahre sollte dringend angeraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie ein KOK anwenden möchten.);
- einer positiven Familienanamnese (Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines KOK entschieden wird;
- Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m<sup>2</sup>);
- Dyslipoproteinämie;
- Hypertonie;
- Migräne;
- Herzklappenerkrankung;
- Vorhofflimmern;

Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer antikoagulatorischen Therapie sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden. Anwenderinnen von KOK sind besonders darauf hinzuweisen, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KOK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) ist auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen. Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett (Angaben zu "Schwangerschaft und Stillzeit" siehe Abschnitt 4.6).

Weitere Erkrankungen, bei denen Gefäßkomplikationen auftreten können, sind Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.

Eine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen unter der Anwendung von KOK (die ein Prodromalzeichen für ein zerebrovaskuläres Ereignis sein können) kann Grund zum sofortigen Absetzen des KOK sein.

##### • **Tumoren**

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK (>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 Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK 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 KOK 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 KOK 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 KOK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

##### • **Sonstige Erkrankungen**

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch bei Anwendung eines KOKs 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 KOK nicht bewiesen werden: Ikterus und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase;

Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerosebedingte 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 KOK erforderlich.

Obwohl KOK 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 KOK anwenden (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden während sie KOK einnehmen, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

Bei Anwendung von KOK 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 KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Otrogene können eine Flüssigkeitsretention verursachen und aus diesem Grund müssen Patientinnen mit einer Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz sollen engmaschig beobachtet werden, da nach der Anwendung von Qlaira die Menge des zirkulierenden Östrogens erhöht sein kann.

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

**Ärztliche Untersuchung/Beratung**

Vor der ersten oder neuerlichen Einnahme von KOK muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die Frau sollte auch darauf hingewiesen werden, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen und die gegebenen Anwendungshinweise zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den geltenden Untersuchungsrichtlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass orale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

**Verminderte Wirksamkeit**

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

**Zykluskontrolle**

Bei allen KOK 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 Patiententagebüchern 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. Laut Patiententagebüchern tritt 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 Kürettage 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.

**• Einfluss anderer Arzneimittel auf Qlaira**

Wechselwirkungen von oralen Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen des oralen Kontrazeptivums führen. Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur für kombinierte orale Kontrazeptiva im Allgemeinen beschrieben oder wurden in klinischen Studien mit Qlaira untersucht.

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

Wechselwirkungen können mit Phenytoin, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, HIV-Medikationen (z.B. Ritonavir und/oder Nevirapin), Griseofulvin und dem pflanzlichen Heilmittel Johanniskraut (Hypericum perforatum) auftreten. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung scheint auf den Leberenzym-induzierenden Eigenschaften (z.B. CYP 3A4-Enzyme) dieser Wirkstoffe zu beruhen, welcher in einer gesteigerten Clearance der Sexualhormone resultiert.

Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel erst nach 2 bis 3 Wochen erreicht, kann aber nach Absetzen des Arzneimittels noch 4 Wochen oder länger anhalten.

In einer klinischen Studie führte Rifampicin als starker CYP3A4-Induktor zu einem signifikantem 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.

Frauen, die kurzzeitig (bis zu einer Woche) mit Arzneimitteln irgendeiner der oben genannten Substanzklassen oder mit einzelnen Wirkstoffen neben Rifampicin behandelt werden, sollten während dieser Zeit neben dem KOK zusätzlich eine Barrieremethode anwenden, d. h. während der Einnahme der Begleitmedikation und noch 14 Tage darüber hinaus.

Mit Rifampicin behandelte Frauen sollten zusätzlich zu dem KOK eine Barrieremethode für die Dauer der Rifampicinbehandlung und weitere 28 Tage darüber hinaus anwenden.

Bei Frauen, die Leberenzym-induzierende Wirkstoffe längerfristig einnehmen müssen, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Bekannte CYP3A4-Enzym-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Cimetidin, Verapamil, Makrolide, Diltiazem, Antidepressiva und Grapefruit-Saft können die Dienogest-Plasmaspiegel erhöhen.

In einer klinischen Studie zur Untersuchung der Wirkung von CYP3A4-Inhibitoren (Ketoconazol, Erythromycin) waren der Steady-State Plasmaspiegel von Dienogest und Estradiol erhöht. Die gleichzeitige Verabreichung des starken Enzym-Inhibitors Ketoconazol führte zu einer Erhöhung der AUC (0-24h) im Steady State um 186% bei Dienogest und um 57% bei Estradiol. Die gleichzeitige Verabreichung des mittelstarken Inhibitors Erythromycin führte zu einer Erhöhung der AUC (0 – 24h) von Dienogest und Estradiol im Steady State um 62% bzw. 33%. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkungen ist unbekannt.

Über kontrazeptives Versagen wurde auch unter der Gabe von Antibiotika wie Penicillinen und Tetracyclinen berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist bislang nicht geklärt.

**• Einfluss 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.

**• 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 Schwangerschaft und Stillzeit**

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 KOK, die Ethinylestradiol enthalten, fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der Schwangerschaft. Tierstudien weisen nicht auf ein reproduktionstoxikologisches Risiko hin (siehe Abschnitt 5.3).

KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK 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.

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

Qlaira hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) 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 (N=2.266 Frauen mit einem Risiko für eine Schwangerschaft, N=264 Frauen, die an dysfunktionaler Uterusblutung ohne organische Erkrankung leiden und eine orale Kontrazeption anwenden möchten) erfasst 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%)

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, vulvovaginale	Candidiasis, oraler Herpes, entzündliche Erkrankun-

		Pilzkrankungen <sup>1</sup> , Vaginale Infektion	gen des Beckens, vermutetes okuläres Histoplasmose-Syndrom, Tinea versicolor, Harnwegsinfektion, bakterielle Vaginitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verstärkter Appetit	Flüssigkeitsretention, Hypertriglyzeridämie
Psychiatrische Erkrankungen		Depression/ depressive Verstimmung, emotionale Störung <sup>2</sup> , Schlaflosigkeit Verminderte Libido <sup>3</sup> , Psychische Störung, Stimmungsschwankungen <sup>4</sup>	Aggression, Angst, Dysphorie, Verstärkte Libido, Nervosität, Alpträume, Unruhe, Schlafstörung Stress
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen <sup>5</sup>	Schwindel, Migräne <sup>6</sup>	Aufmerksamkeitsstörung, Parästhesie, Vertigo
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit, Trockenes Auge, Augenschwellung
Herzkrankungen			Myokardinfarkt, Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen, Hypertonie	blutende Varizen, Hypotonie, Phlebitis superficialis, Venenschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen <sup>7</sup> Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen	Obstipation, trockener Mund, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung,
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Leber-Enzyme <sup>8</sup>	Fokal noduläre Hyperplasie der Leber, chronische Cholecystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne <sup>9</sup>	Alopezie, Hyperhidrose, Pruritus <sup>10</sup> , Hautausschlag <sup>11</sup>	allergische Hautreaktionen <sup>12</sup> , Chloasma, Dermatitis, Hirsutismus, Hypertrichose, Neurodermatitis, Pigmentationsstörung, Seborrhoe, Hauterkrankung <sup>13</sup> ,
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe	Rückenschmerzen, Kieferschmerzen, Schweregefühl
Niere- und Harnwegserkrankungen			Schmerzen im Bereich des Harntrakts
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhoe, Brustbeschwerden <sup>14</sup> , Dysmenorrhoe, Zwischenblutungen (Metrorrhagie) <sup>15</sup>	Brustvergrößerung <sup>16</sup> , Gewebeveränderungen in der Brust, Zervixdysplasie, dysfunktionale Uterusblutungen, Dyspareunie, Fibrozystische Brustveränderungen, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Ovarialzysten, Beckenschmerzen, Prämenstruelles Syndrom, Uterusleiomyom, Uteruskrämpfe, uterine/vaginale Blutungen einschließl. Schmierblutung <sup>17</sup> vaginaler Ausfluss, vulvovaginale Trockenheit	abnormale Entzugsblutungen, benigne Brustneoplasien, Brustkrebs in situ, Brustzysten, Sekretabsonderung aus der Brust, zervikale Polypen, zervikales Erythem, koitale Blutungen, Galaktorrhoe, genitaler Ausfluss, Hypomenorrhoe, verspätete Menstruation, rupturierte Ovarialzysten, 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 <sup>18</sup>	Schmerzen im Brustkorb, allgemeines Unwohlsein, Pyrexie
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme, Veränderungen des Blutdrucks	Pathologischer Zervixabstrich

1. einschließlich vulvovaginaler Candidiasis und nachgewiesener Pilzarten im Gebärmutterhalsbereich

2. einschließlich Weinen und Affektlabilität

3. einschließlich Libidoverlust

4. einschließlich geändertem Gemütszustand und Stimmungsschwankungen

5. einschließlich Spannungs- und Sinuskopfschmerz

6. einschließlich Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura

7. einschließlich abdominaler Distension, abdominaler Schmerz im oberen und unteren Bereich

8. einschließlich erhöhter Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und erhöhter Gamma-Glutamyltransferase

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, Empfindlichkeit der Brüste, Erkrankungen und Schmerzen der Brustwarzen

15. einschließlich unregelmäßiger Menstruation

16. einschließlich angeschwollene Brüste

17. einschließlich vaginaler, genitaler und uteriner Hämorrhagie

18. einschließlich peripherer Ödeme

19. einschließlich erhöhtem und erniedrigtem Blutdruck

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

zusammengefasst.

Bei Anwenderinnen von KOK wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" erläutert werden:

- Venöse Thromboembolien;
  - Arterielle Thromboembolien;
  - Hypertonie;
  - Lebertumoren;
  - Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
  - Chloasma;
  - Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.
  - Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von KOK ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.
- Neben den oben genannten Nebenwirkungen traten Erythema nodosum, Erythema multiforme, Brustdrüsensekretion und Überempfindlichkeitsreaktionen

während der Behandlung mit Ethinylestradiol-enthaltenden kombinierten oralen Kontrazeptiva auf. Diese Symptome wurden zwar nicht in den klinischen Studien zu Qlaira beobachtet, jedoch lässt sich nicht vollständig ausschließen, dass diese auch während der Behandlung auftreten könnten.

#### 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: Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate

ATC-Code: G03AB

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

##### **Pearl-Index (18 – 50 Jahre alt):**

Methodenversagen: 0,42 (oberer Grenzwert 95% KI 0,77)

Anwendungsfehler und Methodenversagen: 0,79 (oberer Grenzwert 95% KI 1,23)

##### **Pearl-Index (18 – 35 Jahre alt):**

Methodenversagen: 0,51 (oberer Grenzwert 95% KI 0,97)

Anwendungsfehler und Methodenversagen: 1,01 (oberer Grenzwert 95% KI 1,59)

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

Das Qlaira Dosierungsschema - ein schrittweises Absenken des Östrogens und ein schrittweises Erhöhen des Gestagens – kann für die Behandlung von starken Menstruationsblutungen ohne organische Erkrankung, Symptome, die auch als dysfunktionelle uterine Blutungen (DUB) beschrieben werden, genutzt werden.

Es wurden zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studien mit ähnlichem Design durchgeführt um die Wirksamkeit und Sicherheit von Qlaira bei Frauen mit Symptomen einer DUB, die eine orale Kontrazeption wünschen, zu untersuchen. Insgesamt wurden 269 Frauen randomisiert in die Qlaira-Gruppe und 152 Patientinnen in die Placebo-Gruppe aufgenommen.

Nach sechs Monaten Behandlung verminderte sich der mittlere menstruelle Blutverlust (MBL) in der Qlaira-Gruppe um 88% von 142 ml auf 17 ml, im Vergleich dazu in der Placebogruppe um 24% von 154 ml auf 117 ml.

Nach 6 Behandlungsmonaten betrug der Anteil der 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 $\beta$ -Estradiols (1 mg entspricht 0,76mg 17 $\beta$ -Estradiol). Dieses Estrogen unterscheidet sich von den Estrogenen Ethinylestradiol oder dessen Prodrug Mestranol, die in anderen KOK verwendet werden, durch die fehlende Ethinylgruppe in der 17-alpha-Position.

Dienogest ist ein Nortestosteron-Derivat ohne androgene Aktivität, sondern eher mit einer anti-androgenen 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 antiandrogenen, 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 Geschwindigkeit und das Ausmaß der Dienogest-Resorption.

##### **Verteilung**

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

##### **Metabolismus**

Dienogest wird fast vollständig über die bekannten Wege des Steroidmetabolismus (Hydroxylierung, Konjugation), hauptsächlich durch CYP3A4, abgebaut. Die pharmakologisch unwirksamen 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 <sup>3</sup>H-Dienogest lag bei 5,1 l/h.

##### **Elimination**

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 einmal täglicher Gabe von 3 mg Dienogest in Kombination mit 2 mg Estradiolvalerat wird nach der dritten Gabe ein Steady-State von Dienogest mit einer 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<sub>(0-24h)</sub> 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 natürlichen 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.

##### **Metabolismus**

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 95% der oral verabreichten Dosis metabolisiert, ehe sie den systemischen Kreislauf erreicht. Die Hauptmetaboliten sind Estron, Estronsulfat und Estronglucuronid.

##### **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 betragen 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 Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht worden.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität 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 Sexualsteroidoide aufgrund ihrer hormonalen Wirkung das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

<b>Wirkstoffhaltige Filmtabletten:</b>	<b>Wirkstofffreie Filmtabletten:</b>
<b>Tablettenkern:</b>	
Lactose-Monohydrat	Lactose-Monohydrat
Maisstärke	Maisstärke
Vorverkleisterte Maisstärke	Povidon K25 (E1201)
Povidon K25 (E1201)	Magnesiumstearat (E572)
Magnesiumstearat (E572)	
<b>Tablettenüberzug:</b>	

Hypromellose Typ 2910 (E464)	Hypromellose Typ 2910 (E464)
Macrogol 6000	Talkum (E553b)
Talkum (E553b)	Titandioxid (E 171)
Titandioxid (E 171)	
Eisenoxid gelb (E 172)	
und/oder	
Eisenoxid rot (E 172)	

**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-Packung („Wallet“).

**Verkaufsform**

**Packungsgrößen:**

1 x 28 Filmtabletten, 3 x 28 Filmtabletten, 6 x 28 Filmtabletten

Jede Packung (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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria, Wien.

**8. Zulassungsnummer:** 1-28003

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 3. Februar 2009.

**10. Stand der Information:** Oktober 2010.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 28 ST \* (EKO: N) [17.95] , 3X28 84 ST \* (EKO: N) [49.90] , 6X28 168 ST \* (EKO: N) [97.90]