1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Qlaira, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque plaquette (de 28 comprimés pelliculés) contient, dans l'ordre suivant :
2 comprimés jaune foncé contenant chacun 3 mg de valérate d'estradiol
5 comprimés rouges contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 2 mg de diénogest
17 comprimés jaune clair contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 3 mg de diénogest
2 comprimés rouge foncé contenant chacun 1 mg de valérate d'estradiol
2 comprimés blancs de placebo
Excipient à effet notoire:
Chaque comprimé jaune foncé contient 45,942 mg de lactose (sous forme de monohydrate)
Chaque comprimé rouge contient 44,992 mg de lactose (sous forme de monohydrate)
Chaque comprimé jaune clair contient 44,042 mg de lactose (sous forme de monohydrate)
Chaque comprimé rouge foncé contient 47,842 mg de lactose (sous forme de monohydrate)
Chaque comprimé blanc contient 49,538 mg de lactose (sous forme de monohydrate)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimé pelliculé jaune foncé, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DD » marquées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.
Comprimé pelliculé rouge, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DJ » marquées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.
Comprimé pelliculé jaune clair, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DH » marquées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.
Comprimé pelliculé rouge foncé, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DN » marquées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.
Comprimé pelliculé blanc, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DT » marquées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.
Traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique désirant une contraception orale.
La décision de prescrire Qlaira doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Qlaira en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Voie orale

Posologie
Mode d'utilisation de Qlaira ?
Les comprimés doivent être pris chaque jour, au même moment de la journée, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette.
La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé, dans l'ordre, pendant 28 jours consécutifs.
Entamer une nouvelle plaquette le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute généralement lors de la prise des derniers comprimés de la plaquette et peut ne pas être terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.
Chez certaines femmes, le saignement peut débuter après la prise des premiers comprimés de la nouvelle plaquette.
Modalités d'instauration du traitement par Qlaira ?

- Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) :

La prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.

- Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (pilule contraceptive orale combinée / COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :

Prendre le 1er comprimé de Qlaira le jour qui suit la prise du dernier comprimé estroprogestatif actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la contraception précédente. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1er comprimé de Qlaira le jour du retrait.

- Relais d'une contraception progestative seule (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :

Chez une femme, le relais peut se faire à tout moment du cycle, s'il s'agit d'une pilule progestative seule, (le jour du retrait, s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante, s'il s'agit d'une forme injectable).
Dans tous ces cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les **9 premiers jours** de prise de Qlaira.

- Après un avortement du premier trimestre :

Il est possible de commencer Qlaira immédiatement et dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.

- Après un accouchement ou un avortement du deuxième trimestre :

Concernant l'allaitement, se reporter à la rubrique 4.6.
Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les **9 premiers jours** de prise des comprimés.
Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise du contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre le retour des règles.
Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :
L'oubli des comprimés placebo (blancs) n'a pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de l'intervalle entre les prises de comprimés actifs.
Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs :
Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté ; la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.
Si le retard est **supérieur à 12 heures,** la sécurité contraceptive peut être diminuée.
Selon le jour du cycle comme indiqué dans la plaquette actuelle où le comprimé a été oublié (voir les détails dans le tableau ci-dessous), les principes suivants sur la prise de comprimés et **mesures contraceptives complémentaires** (par exemple, une contraception mécanique de type préservatif) s'appliquent.

JOUR	Couleur Dose de valérate d'estradiol (VE)/diénogest (DNG)	Conduite à tenir en cas d'oubli ***d'un*** comprimé depuis plus de 12 heures :
1 – 2	**Comprimés jaune foncé** (3,0 mg VE)	• Prendre le comprimé oublié immédiatement
3 - 7	**Comprimés rouges** (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)	• Prenez le comprimé suivant à la mêmeheure que d'habitude (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour)
8 – 17	**Comprimés jaune clair** (2,0 mg VE +3,0 mg DNG)	• Continuer à prendre un comprimé par jour à la même heure que d'habitude Utiliser une méthode contraceptive complémentaire **pendant les 9 jours suivants**
18 – 24	**Comprimés jaune clair** (2,0 mg VE +3,0 mg DNG)	- Ne prenez pas le comprimé oublié et jetez la plaquette actuelle - Prendre la première tablette d'une nouvelle plaquette - Continuer à prendre un comprimé par jour de la nouvelle plaquette à la même heure que d'habitude - Utiliser une méthode contraceptive complémentaire **pendant les 9 jours suivants**
25 – 26	**Comprimés rouge foncé** (1,0 mg VE)	- Prendre immédiatement le comprimé oublié - Prenez le comprimé suivant à la même heure que d'habitude (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour) - Continuer à prendre un comprimé par jour à la même heure que d'habitude - Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise
27-28	**Comprimés blancs** (placebos)	- Jeter le comprimé oublié - Prenez le comprimé suivant à la même heure que d'habitude - Si le comprimé est oublié dans la plaquette actuelle, continuez à prendre le premier comprimé de la nouvelle plaquette à la même heure que d'habitude - Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise

La patiente ne doit pas prendre plus de deux comprimés le même jour.
Si elle a oublié d'entamer une nouvelle plaquette ou si elle a oublié un ou plusieurs comprimés entre le 3ème et le 9ème jour de la plaquette, il se peut qu'elle soit déjà enceinte (à condition qu'elle ait eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédant l'oubli). Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés actifs oubliés (entre le 3ème et le 24ème jour) est important et que l'oubli est proche de la prise des comprimés placebos.
En cas d'oubli de comprimés, l'absence d'hémorragie de privation à la fin de la plaquette/au début de la nouvelle plaquette, devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.
Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif, le comprimé suivant doit être pris en remplacement dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).
Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) correspondant(s) nécessaire(s) d'une autre plaquette.

Informations complémentaires concernant les populations spécifiques

Population pédiatrique
Aucune donnée est disponible chez les adolescentes de moins de 18 ans.
Personnes âgées
Qlaira n'est pas indiqué après la ménopause.
Patientes atteintes d'insuffisance hépatique
Qlaira est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère. Voir aussi rubrique 4.3.
Patientes atteintes d'insuffisance rénale
Qlaira n'a pas été étudié spécifiquement chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.
En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un contraceptif hormonal combiné, interrompre immédiatement le traitement :

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
  - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
  - diabète avec symptômes vasculaires
  - hypertension artérielle sévère
  - dyslipoprotéinémie sévère
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple : tumeur des organes génitaux ou des seins) ;
- saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Qlaira doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Qlaira doit être discutée entre le médecin et la patiente.
Dans les cas avérés ou suspectés de TEV ou TEA, l'utilisation du CHC doit être interrompue. Si un traitement anticoagulant est instauré, un autre mode de contraception adapté doit être débuté en raison du caractère tératogène du traitement anticoagulant (coumarine).
Les mises en garde et précautions suivantes s'appuient principalement sur les données cliniques et épidémiologiques issues des pilules estroprogestatives à base d'*éthinylestradiol*.

- Troubles circulatoires

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Des données limitées suggèrent que Qlaira pourrait présenter un risque de TEV du même ordre. La décision d'utiliser tout autre CHC (tel que Qlaira) que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-

dessous).
Les études épidémiologiques concernant les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.
On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an.
Des données épidémiologiques limitées suggèrent que le risque de TEV associé à l'utilisation de Qlaira pourrait être du même ordre que le risque associé aux autres CHC, y compris les CHC contenant du lévonorgestrel.
Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.
De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.
Facteurs de risque de TEV
Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Qlaira est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).
Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	**Commentaire**
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Qlaira n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).
Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;

- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).
Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.
Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.
Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.
Facteurs de risque de TEA
Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Qlaira est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).
Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;

- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.
- Cancers

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (HPV).
Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale combinée. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale combinée. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.
Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.
Hépatite C

- Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.
- Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine ; glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

- Autres pathologies

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation d'une contraception orale combinée.
Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale combinée mais rarement cliniquement significative. Si toutefois une hypertension durable cliniquement significative devait s'installer lors de l'utilisation de la pilule, il serait prudent d'interrompre la prise de la pilule et de traiter l'hypertension. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.
La survenance ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû(s) à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gravidique ; hypoacousie par otosclérose.
Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictère cholestatique survenu initialement lors de la grossesse ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs oraux combinés.
Bien que les COC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'a pas été mis en évidence de besoin de modifier le traitement chez les diabétiques utilisant une contraception orale faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques sous contraceptif oral combiné doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de son instauration.
Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs oraux combinés.
L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.
Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.
Les estrogènes peuvent causer une rétention hydrique, de ce fait les patientes avec un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent être soigneusement surveillées. Le taux des estrogènes circulants peut être augmenté après administration de Qlaira, les patientes avec une insuffisance rénale terminale doivent donc être étroitement surveillées.
Chaque comprimé ne contient pas plus de 50 mg de lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'un déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Examen clinique
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Qlaira, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Qlaira comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.
Diminution de l'efficacité
L'efficacité d'une COC peut être diminuée par exemple dans les cas suivants : oubli de comprimé actif (voir rubrique 4.2), troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) durant la prise de comprimé actif ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).
Troubles du cycle
Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ trois cycles.
Sur la base des carnets patientes issus d'une étude clinique comparative, le pourcentage de femmes par cycle, sous Qlaira, chez lesquelles surviennent des saignements intra-cycliques était de 10 à 18%.
Bien que n'étant pas enceintes, les utilisatrices de Qlaira peuvent présenter une aménorrhée. Selon les carnets patientes des études, une aménorrhée peut se produire dans environ 15% des cycles.

Si Qlaira a été pris conformément aux recommandations décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Si la prise de Qlaira n'a pas été suivie correctement avant la première hémorragie de privation manquante ou si celle-ci n'apparait pas au cours de deux cycles consécutifs, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre l'utilisation de Qlaira.
Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Remarque : consulter les informations de prescription des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.
Les études d'interaction ont été menées uniquement sur des adultes.

Les interactions suivantes proviennent en général de la littérature relative aux COC ou ont été évaluées lors des essais cliniques de Qlaira.

- Effets d'autres médicaments sur Qlaira

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et donner lieu à des hémorragies intercurrentes et/ou à un échec de la contraception.
Prise en charge
L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.
Traitement à court terme
Les femmes recevant un traitement par des médicaments inducteurs des enzymes doivent utiliser temporairement, en plus du COC, une méthode barrière ou une autre forme de contraception. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant son arrêt. Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés actifs de la plaquette de COC en cours, les comprimés placébo doivent être jetés et la plaquette suivante de COC doit être commencer tout de suite.

Traitement à long terme
Chez les femmes recevant un traitement à long terme par des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale fiable.
Substances qui augmentent la clairance des COC (réduction de l'efficacité des COC suite à l'induction enzymatique), p. ex. :
Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments pour traiter l'infection à VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz) et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).
Dans une étude clinique, la rifampicine, puissant inducteur du cytochrome P450, a engendré des réductions significatives des concentrations à l'état d'équilibre et des expositions systémiques au diénogest et à l'estradiol. Les ASC (0-24h) du diénogest et de l'estradiol à l'état d'équilibre ont été réduites respectivement de 83 % et 44 %.

Substances induisant des effets variables sur la clairance des COC :
En cas d'administration concomitante avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations contenant des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogènes ou de progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.
Les informations de prescription des médicaments concomitants utilisés pour le traitement de l'infection à VIH-VHC doivent donc être consultées afin d'identifier les éventuelles interactions et de s'informer des recommandations s'y rapportant. En cas de doute, les femmes recevant un traitement par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive barrière supplémentaire.

Substances qui réduisent la clairance des COC (inhibiteurs d'enzymes) :

Le diénogest est un substrat du CYP3A4.
La relevance clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.
L'administration concomitante d'inhibiteurs CYP3A4 puissants peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif ou des deux.
L'administration conjointe de l'inhibiteur puissant de l'enzyme CYP3A4 kétoconazole a entraîné une augmentation de 2,9 et 1,6 fois l'ASC (0-24 h) au point d'équilibre pour le dienogest et l'œstradiol respectivement. L'administration concomitante de l'inhibiteur modéré érythromycine a augmenté l'ASC (0-24 h) du dienogest et de l'œstradiol au point d'équilibre de 1,6 et 1,3 fois respectivement.

- Effets de Qlaira sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (par exemple cyclosporine), soit diminuées (par exemple la lamotrigine).
La pharmacocinétique du nifedipine n'a pas été affectée par l'administration concomitante de 2 mg de diénogest + 0,03 mg d'éthinylestradiol ; cela confirme les résultats des études in vitro, qui indiquent que l'inhibition des enzymes CYP par Qlaira est peu probable à la dose thérapeutique.

- Autres interactions

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.
Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des oestrogènes autre que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol.
Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être

prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

Examens biologiques

L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens peut influencer les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans la limite de la normale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Qlaira n'est pas indiqué pendant la grossesse.
En cas de découverte d'une grossesse sous Qlaira, son utilisation doit être interrompue. De nombreuses études épidémiologiques concernant les pilules estroprogestatives à base d'éthinylestradiol n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un contraceptif oral a été pris par erreur au cours de la grossesse. Des études chez l'animal ne signalent pas de risque de toxicité pour les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Qlaira (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Allaitement
Les contraceptifs oraux combinés (COC) pouvant influer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait et affecter l'enfant.
Fertilité
Qlaira est indiqué dans la prévention de la grossesse. Pour plus d'informations concernant le retour à la fertilité, voir la rubrique 5.1

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée quant aux effets de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucun effet n'a été observé chez les utilisatrices d'un COC sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment pour Qlaira, utilisé en tant que contraceptif oral ou dans le traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique qui souhaitent une contraception orale, sont l'acné, l'inconfort mammaire, les maux de tête, les saignements entre les cycles, les nausées et le gain de poids.
Les effets indésirables graves sont les thromboembolies artérielles et veineuses dont il est fait mention à la rubrique 4.4.
Liste tabulée des effets indésirables
Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables (EI) selon la classification système-organe MedDRA. Le terme MedDRA le plus approprié (version 12.0) pour décrire un certain type de réaction est répertorié. Les synonymes ou les pathologies liées ne sont pas répertoriés, mais doivent également être pris en compte. Les fréquences sont issues de données d'essais cliniques. Les effets indésirables ont été enregistrés au cours de 5 études de phase III (N = 2266 femmes à risque de grossesse, N = 264 femmes souffrant de saignements utérins anormaux sans pathologie organique désirant une contraception orale) et considérés comme au moins potentiellement liés à l'utilisation de Qlaira. Tous les EI répertoriés dans la catégorie « rare » ont été observés chez 1 à 2 volontaires, soit une fréquence de < 0,1%.
N = 2530 femmes (100,0%)

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)****

Infections et infestations		Infection fongique Infection vulvo-vaginale mycosique[1] Infection vaginale	Candidose Herpès oral Maladie inflammatoire pelvienne Syndrome d'histoplasmose oculaire présumé Pityriasis versicolor Infection des voies urinaires Vaginite bactérienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit	Rétention hydrique Hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques		Dépression/humeur déprimée Troubles émotionnels[2] Insomnie Baisse de libido[3] Troubles mentaux Changement d'humeur[4]	Agressivité Anxiété Dysphorie Augmentation de la libido Nervosité Cauchemars Agitation Troubles du sommeil Stress
Affections du système nerveux	Céphalées[5]	Etourdissements Migraine[6]	Troubles de l'attention Paresthésie Vertiges
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact Sécheresse des yeux Gonflement des yeux
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde Palpitations
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur Hypertension	Saignement des varices thrombo-embolie veineuse (TEV) thrombo-embolie artérielle (TEA) Hypotension Phlébite superficielle Douleur veineuse
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales[7] Nausées	Diarrhées Vomissements	Constipation Sécheresse de la bouche Dyspepsie Reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques[8]	Hyperplasie nodulaire hépatique focale Cholécystite chronique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné[9]	Alopécie Hyperhidrose Prurit[10] Eruption cutanée[11]	Réaction allergique cutanée[12] Chloasma Dermatite Hirsutisme Hypertrichose Neurodermatite Troubles de la pigmentation Séborrhée Troubles cutanés[13]
Affections musculo-squelettiques et du tissus conjonctif		Spasmes musculaires	Douleur dorsale Douleur dans la mâchoire Sensation de lourdeur
Affections des reins et des voies urinaires			Douleur des voies urinaires

Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée Gêne mammaire[14] Dysménorrhée Saignements intra-cycliques (Métrorragie)[15]	Hypertrophie mammaire[16] Tuméfaction mammaire Dysplasie cervicale Saignements utérins anormaux Dyspareunie Fibrose kystique du sein Ménorragies Trouble menstruel Kyste ovarien Douleurs pelviennes Syndrome prémenstruel Léiomyome utérin Spasme utérin Saignements utérins / vaginaux, incl. spottings[17] Pertes vaginales Sécheresse vulvo-vaginale	Hémorragie de privation anormale Tumeur bénigne du sein Cancer du sein in situ Kyste mammaire Ecoulements mammaires Polype cervical Erythème cervical Saignement coïtal Galactorrhée Pertes génitales Hypoménorrhée Retards de menstruation Rupture de kyste ovarien Odeurs vaginales Sensation de brûlure vulvo-vaginale Gêne vulvo-vaginale
Troubles du système lymphatique et sanguin			Lymphadénopathie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme Dyspnée Epistaxis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Irritabilité Oedème[18]	Douleurs dans la poitrine Malaise Fièvre
Investigations	Prise de poids	Perte de poids Modifications de la pression artérielle[19]	Frottis cervical anormal

[1] incluant candidose vulvo-vaginale et prélèvement fongique cervical identifié
[2] incluant pleurs et labilité émotionnelle
[3] incluant perte de la libido
[4] incluant humeur altérée et sautes d'humeur
[5] incluant céphalée de tension et céphalée d'origine sinusale
[6] incluant migraine avec aura et migraine sans aura
[7] incluant distension abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse
[8] incluant alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et gamma-glutamyltransférase augmentée
[9] incluant acné pustuleuse
[10] incluant prurit généralisé et éruption cutanée pruritique
[11] incluant éruption maculaire
[12] incluant dermatite allergique et urticaire
[13] incluant tiraillement de la peau
[14] incluant douleurs et sensibilité mammaires, troubles et douleurs des mamelons
[15] incluant menstruations irrégulières
[16] incluant gonflement mammaire
[17] incluant hémorragie vaginale, hémorragie génitale et hémorragie utérine
[18] incluant œdème périphérique
[19] incluant pression artérielle augmentée et pression artérielle diminuée

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

La survenue des aménorrhées et des saignements intra-cycliques, basée sur les carnets patientes, est résumée en section 4.4 « Troubles du cycle ».

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de contraceptifs oraux combinés sont également décrits à la rubrique 4.4. :

Tumeurs

- La fréquence du diagnostic d'un cancer du sein est légèrement plus élevée chez les utilisatrices d'un COC. Étant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, la proportion de cas supplémentaires est faible par rapport au risque global de cancer du sein. On ignore le lien de cause à effet avec le COC. Pour de plus amples informations, voir rubriques 4.3 et 4.4.
- Tumeurs hépatiques

Autres maladies

- Érythème noueux, érythème polymorphe ;

- Écoulement mammaire ;
- Hypertension ;
- Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les contraceptifs oraux n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique
- Survenue ou aggravation des symptômes d'angioedème par les estrogènes exogènes chez les femmes présentant un angioedème héréditaire
- Perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de la contraception orale jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique
- Chloasma ;
- Hypersensibilité (y compris symptômes tels qu'éruption cutanée, urticaire)

Interactions
Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques, certains antibiotiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via
Belgique :
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun effet délétère grave lié au surdosage n'a été signalé. Les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage de comprimés actifs sont les suivants : nausées, vomissements et chez les petites filles, légers saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et Estrogènes, préparations séquentielles.
code ATC : G03AB08
Dans les études cliniques effectuées avec Qlaira dans l'Union Européenne et aux USA/Canada les indices de Pearl suivants ont été calculés :
Indice de Pearl (18 – 50 ans)
Echec de la méthode : 0,42 (limite supérieure 95% CI 0,77)
Echec de la patiente + échec de la méthode : 0,79 (limite supérieure 95% CI 1,23)
Indice de Pearl (18 – 35 ans)
Echec de la méthode : 0,51 (limite supérieure 95% CI 0,97)
Echec de la patiente + échec de la méthode : 1,01 (limite supérieure 95% CI 1,59)
L'effet contraceptif des estroprogestatifs repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation, les modifications des sécrétions cervicales et de l'endomètre.
Dans une étude d'inhibition de 3 cycles d'ovulation, le traitement par Qlaira a entraîné la suppression du développement folliculaire chez la majorité des femmes. L'activité ovarienne est revenue à des taux antérieurs au traitement au cours du cycle post-traitement.Le schéma de Qlaira consiste en une diminution progressive du dosage en estrogène et une augmentation progressive du dosage en progestatif qui peut être utilisé pour traiter des saignements menstruels abondants en l'absence de pathologie organique, symptômes parfois appelés saignements utérins anormaux (SUA).
Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle de méthodologie similaire ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Qlaira chez des femmes présentant des saignements utérins anormaux et désirant une contraception orale. Au total, 269 femmes ont été randomisées sous Qlaira et 152 patientes sous placebo.
Après 6 mois de traitement, la perte sanguine menstruelle moyenne a diminué de 88% (de 142 ml à 17 ml) dans le groupe Qlaira et de 24% (de 154 ml à 117 ml) dans le groupe placebo.
Après 6 mois de traitement, la proportion de femmes qui étaient complètement guéries des symptômes SUA était de 29% dans le groupe Qlaira et de 2% dans le groupe placebo.
L'estrogène contenu dans Qlaira est le valérate d'estradiol, un ester du 17ß-estradiol humain naturel (1 mg de valérate d'estradiol correspond à 0,76 mg de 17β-estradiol). Cet estrogène diffère des estrogènes que sont l'éthinylestradiol ou sa prodrogue, le mestranol utilisés dans d'autres pilules estroprogestatives par l'absence d'un groupement éthinyl en position 17 alpha.
Le diénogest est un dérivé de la nortestostérone dépourvu d'activité androgénique mais exerçant plutôt une activité anti-androgénique correspondant à un tiers environ de celle de l'acétate de cyprotérone. Le diénogest se lie au récepteur de la progestérone présent dans l'utérus humain avec 10% seulement de l'affinité relative de la progestérone. Malgré sa faible affinité pour le récepteur de la progestérone, le diénogest exerce un puissant effet progestatif *in vivo*. Le diénogest ne présente aucune activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative *in vivo*.
L'histologie endométriale a été examiné pour un sous-groupe de patientes (n=218), lors d'un essai clinique, après 20 cycles de traitement. Aucune anomalie n'a été notée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Diénogest

Absorption
Administré par voie orale, l'absorption du diénogest est rapide et presque complète. Le pic de concentration sérique de 90,5 ng/ml est atteint environ 1 heure après administration orale du comprimé de Qlaira contenant 2 mg de valérate d'estradiol + 3 mg de diénogest. La biodisponibilité est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à la dose sur une plage de 1 à 8 mg.
La prise concomitante d'aliments ne présente aucun effet clinique significatif sur le taux et le degré d'absorption du diénogest.
Distribution
Une partie relativement importante des 10 % de diénogest en circulation se trouve sous forme libre, tandis que les 90 % restants environ sont liés de façon non spécifique à l'albumine. Le diénogest ne se lie pas aux protéines de transport spécifiques que sont la SHBG et la transcortine. Le volume de distribution à l'équilibre (V_d,éq.) du diénogest est de 46 l après administration intraveineuse de 85 µg de ^{3}H-diénogest.
Biotransformation
Le diénogest est presque intégralement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes (hydroxylation, conjugaison), principalement par le CYP3A4. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont rapidement excrétés, si bien que le diénogest constitue la fraction majeure dans le plasma, comptant pour environ 50% des composés dérivés circulants du diénogest. La clairance totale, après administration intraveineuse de ^{3}H-diénogest, a été évaluée à 5,1 l/h.
Élimination
La demi-vie plasmatique du diénogest est d'environ 11 heures. Le diénogest subit un métabolisme intense et seulement 1% du médicament est excrété sans modification. Le ratio d'excrétion urinaire/fécale est de 3/1 environ après administration orale de 0,1 mg/kg. Après administration orale, 42 % de la dose sont éliminés dans les 24 premières heures et 63 % dans les 6 jours, par excrétion rénale. Au total, 86 % de la dose sont excrétés dans les urines et les selles en l'espace de 6 jours.
Conditions à l'état d'équilibre
Les taux de SHBG n'ont pas d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest. L'équilibre est atteint au bout de 3 jours à posologie constante (3 mg de diénogest associés à 2 mg de valérate d'estradiol). Les concentrations sériques minimales, maximales et moyennes à l'équilibre sont respectivement de 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml et 33,7 ng/ml. Le rapport d'accumulation moyen pour l'ASC (0-24 h) a été évalué à 1,24.

- **Valérate d'estradiol**

Absorption
Après administration orale, le valérate d'estradiol est absorbé en totalité. Un clivage donnant de l'estradiol et de l'acide valérique se produit lors de l'absorption par la muqueuse intestinale ou au cours du premier passage hépatique. De ce processus résulte l'estradiol et ses métabolites, l'estrone et l'estriol. Les concentrations sériques maximales de 70,6 pg/ml d'estradiol sont atteintes 1,5 à 12 heures après ingestion unique d'un comprimé contenant 3 mg de valérate d'estradiol au Jour 1.
BiotransformationL'acide valérique est métabolisé très rapidement. Après administration orale, 3 % environ de la dose se trouvent directement biodisponibles sous forme d'estradiol. L'estradiol est très largement soumis à l'effet du premier passage et une partie considérable de la dose administrée est déjà métabolisée par la muqueuse gastro-intestinale. Si l'on ajoute à cela la biotransformation hépatique présystémique, 95 % environ de la dose administrée par voie orale est métabolisée avant d'atteindre la circulation systémique. Les principaux métabolites sont l'estrone, le sulfate d'estrone et le glucuronide d'estrone.
Distribution
Dans le sérum, l'estradiol est lié à 38 % avec la SHBG, à 60 % avec l'albumine et les 2-3 % restants sont en circulation sous forme libre. L'estradiol peut avoir un léger effet inducteur, en fonction de la dose, sur les concentrations sériques de la SHBG. Au 21ème jour du cycle de traitement, le taux de SHBG a atteint 148 % environ du taux initial, puis il est redescendu à 141 % environ du taux initial au 28ème jour (fin de la phase placebo). Un volume de distribution apparent d'environ 1,2 l/kg a été observé après administration IV.
Élimination
La demi-vie plasmatique de l'estradiol en circulation est d'environ 90 min. Après administration orale, la situation est toutefois différente. En raison de la quantité importante de sulfate et de glucuronide d'estrogène en circulation, et du fait du cycle entéro-hépatique, la demi-vie finale de l'estradiol après administration orale est un paramètre composite qui dépend de tous ces processus et se situe dans une plage de 13 à 20 h environ. L'estradiol et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines, et seuls 10 % environ dans les selles.
Conditions à l'état d'équilibre
Les taux de SHBG ont une influence sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'estradiol. Chez la jeune femme, le taux d'estradiol plasmatique est une valeur composite intégrant l'estradiol endogène et l'estradiol généré par Qlaira. Pendant la phase de traitement par 2 mg de valérate d'estradiol + 3 mg de diénogest, les concentrations sériques maximale et moyenne de l'estradiol à l'équilibre sont respectivement de 66,0 pg/ml et 51,6 pg/ml. Les concentrations minimales de l'estradiol se maintiennent à un niveau stable pendant la totalité des 28 jours du cycle, sur une plage de 28,7 pg/ml à 64,7 pg/ml.
Populations spécifiques
Les caractéristiques pharmacocinétiques de Qlaira n'ont pas été étudiées sur les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, cancérogénèse, et de fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une étude de carcinogénèse avec le diénogest chez les souris, et une étude plus limitée chez les rats n'ont révélé aucune augmentation des tumeurs, cependant, il est bien connu qu'en raison de leur action hormonale, les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormonodépendantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé pelliculé actif	Comprimé pelliculé placebo (inactif)
Noyau du comprimé :	
Lactose monohydraté Amidon de mais Amidon de maïs prégélatinisé Povidone K25 (E1201) Stéarate de magnésium (E572)	Lactose monohydraté Amidon de mais Povidone K25 (E1201) Stéarate de magnésium (E572)
Pelliculage du comprimé :	
Hypromellose type 2910 (E464) Macrogol 6000 Talc (E553b) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer rouge (E172) et/ou Oxyde de fer jaune (E172)	Hypromellose type 2910 (E464) Talc (E553b) Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC transparent / Aluminium dans une pochette en carton.

- Présentation

1 x 28 comprimés pelliculés
3 x 28 comprimés pelliculés
6 x 28 comprimés pelliculés
Chaque plaquette (28 comprimés pelliculés) contient dans l'ordre : 2 comprimés jaune foncé, 5 comprmés rouges, 17 comprimés jaune clair, 2 comprimés rouge foncé et 2 comprimés blancs.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE327792
Luxembourg: 2009080009

1x 28 comprimés	0519917
3x 28 comprimés	0519921
6x 28 comprimés	0519934

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 novembre 2008
Date de dernier renouvellement : 03 novembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR/ D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2025

[1] Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6