1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qlaira, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke blisterverpakking (28 filmomhulde tabletten) bevat in de onderstaande volgorde:
2 donkergele tabletten met elk 3 mg estradiolvaleraat
5 middelrode tabletten met elk 2 mg estradiolvaleraat en 2 mg dienogest
17 lichtgele tabletten met elk 2 mg estradiolvaleraat en 3 mg dienogest
2 donkerrode tabletten met elk 1 mg estradiolvaleraat
2 witte tabletten die geen werkzame bestanddelen bevatten

Hulpstof met bekend effect:
Elke donkergele tablet bevat 45,942 mg lactose (als monohydraat)
Elke middelrode tablet bevat 44,992 mg lactose (als monohydraat)
Elke lichtgele tablet bevat 44,042 mg lactose (als monohydraat)
Elke donkerrode tablet bevat 47,842 mg lactose (als monohydraat)
Elke witte tablet bevat 49,538 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)
Donkergele, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; op één zijde zijn de letters “DD” gemarkeerd in een regelmatige zeshoek
Middelrode, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; op één zijde zijn de letters “DJ” gemarkeerd in een regelmatige zeshoek
Lichtgele, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; op één zijde zijn de letters “DH” gemarkeerd in een regelmatige zeshoek
Donkerrode, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; op één zijde zijn de letters “DN” gemarkeerd in een regelmatige zeshoek
Witte, filmomhulde tablet, rond met biconvexe zijden; op één zijde zijn de letters “DT” gemarkeerd in een regelmatige zeshoek

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.
Behandeling van zware menstruele bloedingen bij vrouwen zonder organische pathologie die orale anticonceptie wensen.
Bij de beslissing om Qlaira voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Qlaira zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

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

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

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

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

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

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

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

- Na een abortus in het eerste trimester

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

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

De vrouw moet worden aangeraden tussen de 21e en 28 e dag na de partus of na een abortus in het tweede trimester te starten. Als een vrouw later begint, dan moet haar worden aangeraden om tijdens de eerste **9 dagen** aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.
Wat te doen na het vergeten van tabletten?
Vergeten (witte) placebotabletten kunnen worden overgeslagen. Ze moeten echter worden weggegooid om te voorkomen dat de periode voor het innemen van de werkzame tabletten onopzettelijk wordt verlengd.

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

Als een vrouw **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.
Als de vrouw **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn.
Afhankelijk van de dag van de cyclus, zoals aangegeven in de huidige blisterverpakking, waarop de tablet is vergeten (zie de tabel hieronder voor details), gelden de volgende principes voor het innemen van de tabletten en **aanvullende anticonceptiemaatregelen** (bijvoorbeeld een barrièremethode zoals een condoom):

DAG	Kleur Hoeveelheid estradiolvaleraat (EV)/dienogest (DNG)	Te volgen principes bij het meer dan 12 uur te laat innemen van ***één*** tablet:
1 – 2	**Donkergele tabletten** (3,0 mg EV)	- De vergeten tablet onmiddellijk innemen - Neem de volgende tablet op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk in (zelfs als dat betekent dat er twee tabletten op dezelfde dag worden ingenomen) - Blijf elke dag één tablet innemen op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk - Gedurende **de volgende 9 dagen** aanvullende anticonceptie gebruiken
3 - 7	**Middelrode tabletten** (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	**Lichtgele tabletten** (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	**Lichtgele tabletten** (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	- Neem de vergeten tablet niet in en gooi de huidige blisterverpakking weg - Neem de eerste tablet van een nieuwe blisterverpakking - Blijf elke dag op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk één tablet van de nieuwe blisterverpakking innemen - Gedurende **de volgende 9 dagen** aanvullende anticonceptie gebruiken
25 – 26	**Donkerrode tabletten** (1,0 mg EV)	- Neem de vergeten tablet onmiddellijk - Neem de volgende tablet op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk in (zelfs als dat betekent dat er twee tabletten op dezelfde dag worden ingenomen) - Blijf elke dag één tablet innemen op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk - Geen aanvullende anticonceptie nodig
27-28	**Witte tabletten** (Placebo's)	- Gooi de vergeten tablet weg - Neem de volgende tablet op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk in - Wanneer de laatste tablet in de huidige blisterverpakking is vergeten, neem dan de eerste tablet uit de nieuwe blisterverpakking op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk - Geen aanvullende anticonceptie nodig

Op een bepaalde dag mogen er niet meer dan twee tabletten worden ingenomen.
Als een vrouw is vergeten om met een nieuwe blisterverpakking te beginnen, of als ze één of meer tabletten heeft vergeten gedurende dag 3-9 van de blisterverpakking, kan ze -als ze in de 7 dagen voor het vergeten van de pil gemeenschap heeft gehad- al zwanger zijn. Hoe meer tabletten (van die met de twee werkzame bestanddelen van dag 3-24) er zijn vergeten en hoe dichter deze bij de placebotabletfase zitten, hoe groter de kans op een zwangerschap.
Als de vrouw tabletten is vergeten en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt aan het einde van de blisterverpakking / begin van de nieuwe blisterverpakking, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap.
Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen
In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie niet volledig zijn en dienen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden gebruikt.
Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een werkzame tablet, moet de volgende tablet zo snel mogelijk worden ingenomen. Deze tablet moet, indien mogelijk, binnen 12 uur na het gebruikelijke innametijdstip worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 “Wat te doen na het vergeten van tabletten?” wordt gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de overeenkomende tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Bijkomende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

Geen gegevens beschikbaar over het gebruik in adolescenten onder de 18 jaar.

Geriatrische patiënten

Qlaira is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met verminderde leverfunctie

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

Patiënten met verminderde nierfunctie

Qlaira is niet specifiek bestudeerd geweest bij patiënten met verminderde nierfunctie.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.
Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een combinatie- hormonale anticonceptiva dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
- Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
- Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
- Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
- Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
- diabetes mellitus met vasculaire symptomen
- ernstige hypertensie
- ernstige dislipoproteïnemie
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae), of het vermoeden daarvan.
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen
Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Qlaira geschikt is.
In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Qlaira moet worden gestaakt.
Bij vermoeden van of een bewezen VTE of ATE moet het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva worden stopgezet. Als een antistollingstherapie wordt gestart, moet een geschikte andere contraceptie worden gestart omdat anticoagulantia (coumarines) teratogeen zijn.
Volgende waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn voornamelijk afgeleid van klinische en epidemiologische gegevens van combinatie-OAC's met *ethinylestradiol*.

- **Circulatiestoornissen**

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

vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
Epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis (< 50 µg) ethinylestradiol gebruiken, heeft aangetoond dat ongeveer 6 tot 12 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen.
Naar schatting zullen ongeveer 6[1] van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrel bevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.
Beperkt epidemiologisch bewijs wijst erop dat het risico op VTE bij het gebruik van Qlaira in dezelfde range kan liggen als het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, waaronder gecombineerde hormonale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten.
Het aantal VTE's per jaar met gecombineerde hormonale anticonceptiva met een lage dosis is kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.
In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.
Risicofactoren voor VTE
Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).
Qlaira is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).
Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Qlaira niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.
Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over "Zwangerschap en borstvoeding" zie rubriek 4.6).
Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.
De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);

- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).
Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.
Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.
Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.
Risicofactoren voor ATE
Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Qlaira is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).
Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	**Toelichting**
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

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

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.
De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

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

In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken (> 5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan verstorende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).
Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.
In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.
Hepatitis C

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

- Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico van pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.
Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Echter, als er zich tijdens het gebruik van een combinatie-OAC een langdurige, klinisch significante hypertensie ontwikkelt, is het verstandig als de arts het combinatie-OAC-gebruik onderbreekt en de hypertensie behandelt. Indien gewenst, kan het combinatie-OAC-gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.
Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren. Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, is het nodig het gebruik van een combinatie-OAC te staken.
Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt in diabetespatiënten die een laaggedoseerd combinatie-OAC (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol)gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten onder zorgvuldige controle blijven, met name in het begin van het combinatie-OAC-gebruik.
Er is tijdens gebruik van combinatie-OAC's melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa.
Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.
Chloasma kan occasioneel optreden, met name bij vrouwen met een anamnese van chloasma gravidarum. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.
Oestrogenen kunnen vasthouden van vocht veroorzaken en daarom dienen patiënten met hart- of nierinsufficiëntie zorgvuldig te worden geobserveerd. Patiënten met terminale nierinsufficiëntie moeten nauwkeurig worden geobserveerd, aangezien de hoeveelheid circulerend oestrogeen na toediening van Qlaira verhoogd kan zijn.
Dit geneesmiddel bevat niet meer dan 50 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totaal lactasedeficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Medisch onderzoek/consultatie
Voordat met Qlaira wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Qlaira ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.
De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

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

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

Cycluscontrole

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

- **Effecten van andere geneesmiddelen op Qlaira**

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren. Dat kan leiden tot een hogere klaring van geslachtshormonen en tot doorbraakbloedingen en/of falen van de contraceptie.

Beleid

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Doorgaans is de enzyminductie maximaal na enkele weken. Na stopzetting van de behandeling kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die een behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen krijgen, moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een barrièremethode of een andere methode van contraceptie gebruiken. De barrièremethode moet gedurende de hele duur van behandeling met het concomiterende geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan worden gebruikt. Als het geneesmiddel langer wordt ingenomen dan het einde van de actieve tabletten in de verpakking van het combinatie-OAC, moeten de placebo tabletten worden weggegooid en moet de volgende verpakking van het combinatie-OAC meteen worden gestart.

Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met leverenzym inducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale methode van contraceptie aanbevolen.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verhogen (geringere werkzaamheid van combinatie-OAC's door enzyminductie), bijv.:

barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de anti-hiv-middelen ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten.

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

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

Bij gelijktijdige toediening met combinatie-OAC's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside-reversetranscriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd voor mogelijke interacties en eventuele verwante raadgevingen. In geval van twijfel moeten vrouwen die worden behandeld met een proteaseremmer of een non-nucleoside-reversetranscriptaseremmer, een aanvullende contraceptieve barrièremethode gebruiken.

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

Dienogest is een substraat van CYP3A4.
De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzyminhibitoren blijft onbekend.
Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, het progestageen of beide verhogen.
Gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol resulteerde in een stijging van de AUC (0-24 uur) in evenwichtstoestand van dienogest met factor 2,9 en van oestradiol met factor 1,6. Concomitante toediening van de matige remmer erytromycine verhoogde de AUC (0-24 uur) van dienogest en oestradiol in evenwichtstoestand met respectievelijk factor 1,6 en 1,3.

- **Effecten van Qlaira op andere geneesmiddelen**

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

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

- **Andere interacties**

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva
Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.
Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinyloestradiol bevatten, zoals oestradiol
Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).
Laboratoriumtesten

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de resultaten van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, gehalte in het plasma van (transport)eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïnefracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding
Zwangerschap

Qlaira is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd geweest naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen van machines te gebruiken. Er werden geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen waargenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's .

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen van Qlaira bij gebruik als oraal anticonceptivum of bij de behandeling van zwaar bloedverlies tijdens de menstruatie bij vrouwen zonder organische aandoening die een orale contraceptie wensen, zijn acne, ongemak in de borst, hoofdpijn, bloeding tijdens de cyclus, nausea en gewichtstoename.

Ernstige bijwerkingen zijn arteriële en veneuze trombo-embolie die besproken worden in rubriek 4.4.
Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen vermeld volgens MedDRA systeem/ orgaanklassen (MedDRA SOCs). De meest geschikte MedDRA-term (versie 12.0) om een bepaalde bijwerking te beschrijven, is gebruikt. Synoniemen of verwante aandoeningen zijn niet vermeld, maar moeten ook in overweging worden genomen.
De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoek. De bijwerkingen werden vastgelegd in 5 klinische fase III-onderzoeken (N=2.266 vrouwen met risico van zwangerschap, N=264 vrouwen met disfunctioneel bloedverlies uit de baarmoeder zonder organische pathologie die orale anticonceptie wensen) en worden geacht ten minste een mogelijk causaal verband te hebben met het gebruik van Qlaira. Alle bijwerkingen die zijn vermeld in de categorie "zelden" zijn opgetreden bij 1 tot 2 vrijwilligers, dit resulteerde in < 0,1%
N= 2.530 vrouwen (100,0%)

Systeem/orgaan-klasse	**Vaak (≥ 1/100 tot 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie Vulvovaginale schimmelinfectie[1] Vaginale infectie	Candidiasis Orale herpes Bekkenontstekingen (Pelvic inflammatory disease) Verondersteld oculair histoplasmosesyndroom Tinea versicolor Urineweginfectie Bacteriële vaginitis
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Toegenomen eetlust	Vasthouden van vocht Hypertriglyceridemie
Psychische stoornissen		Depressie/ gedeprimeerde stemming Emotionele stoornis[2] Slapeloosheid Verminderd libido[3] Mentale stoornis Veranderde stemming[4]	Agressie Angst Dysforie Verhoogd libido Nervositeit Nachtmerries Rusteloosheid Slaapstoornis Stress
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn[5]	Duizeligheid Migraine[6]	Aandachtsstoornis Paresthesie Draaiduizeligheid (vertigo)
Oogaandoeningen			Contactlens-intolerantie Droge ogen Gezwollen ogen
Hartaandoeningen			Myocardinfarct Palpitaties
Bloedvat-aandoeningen		Opvliegers Hypertensie	Bloedende spatader Veneuze trombo-embolie (VTE) Arteriële trombo-embolische (ATE) Hypotensie Oppervlakkige flebitis Pijn in de aders
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn[7] Misselijkheid	Diarree Braken	Constipatie Droge mond Dyspepsie Gastro-oesofageale reflux
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen[8]	Focale nodulaire leverhyperplasie Chronische cholecystitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Acne[9]	Alopecia Hyperhidrose Pruritus[10] Huiduitslag[11]	Allergische huidreactie[12] Chloasma Dermatitis Hirsutisme Hypertrichosis Neurodermatitis Pigmentatiestoornis Seborroe Huidaandoening[13]

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen	Rugpijn Kaakpijn Gevoel van zwaarte
Nier- en urineweg-aandoeningen			Pijn in de urinewegen
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	Amenorroe Vervelend gevoel in de borsten[14] Dysmenorroe Tussentijds bloedverlies (Metrorragie)[15]	Groter worden van de borsten[16] Borstmassa Cervicale dysplasie Disfunctioneel bloedverlies uit de baarmoeder Dyspareunie Fibrocystische borstaandoening Menorragie Menstruele stoornis Ovariumcyste Bekkenpijn Premenstrueel syndroom Uterien leiomyoom Spasme van de baarmoeder Uterien/ vaginaal bloedverlies, inclusief spotting[17] Vaginale afscheiding Vulvovaginale droogheid	Abnormale onttrekkingsbloeding Goedaardig gezwel in de borst Borstkanker in situ Cyste in de borst Afscheiding uit de borsten Cervicale poliep Cervix erytheem Bloedverlies bij de coïtus Galactorroe Genitale afscheiding Hypomenorroe Uitgestelde menstruatie Ruptuur van ovariumcyste Geur uit de vagina Branderig gevoel in vagina of schaamlippen Vervelend gevoel in vagina of schaamlippen
Bloed- en lymfe-stelsel-aandoeningen			Lymfadenopathie
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Astma Dyspnoe Epistaxis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid Prikkelbaarheid Oedeem[18]	Pijn op de borst Malaise Pyrexia
Onderzoeken	Gewichtstoename	Gewichtsafname Veranderingen in bloeddruk[19]	Abnormaal uitstrijkje van de cervix

[1] inclusief vulvovaginale candidiasis en geïdentificeerde schimmel in uitstrijkje van de baarmoederhals
[2] inclusief wenen en affectlabiliteit
[3] inclusief verlies van libido
[4] inclusief veranderde stemming en stemmingswisselingen
[5] inclusief spanningshoofdpijn en sinushoofdpijn
[6] inclusief migraine met aura en migraine zonder aura
[7] inclusief opgezette buik, bovenbuikpijn en onderbuikpijn
[8] inclusief verhoogd alanine aminotransferase, verhoogd aspartaat aminotransferase en verhoogd gamma-glutamyltransferase
[9] inclusief acnea pustulosa
[10] inclusief gegeneraliseerde pruritus en huiduitslag met jeuk
[11] inclusief huiduitslag die gepaard gaat met vlekken
[12] inclusief allergische dermatitis en urticaria
[13] inclusief gespannen huid
[14] inclusief pijn in de borsten, gevoelige borsten, afwijkingen van en pijn in de tepels
[15] inclusief onregelmatige menstruatie
[16] inclusief zwelling van de borsten
[17] inclusief vaginale hemorragie, genitale hemorragie en uterushemorragie
[18] inclusief perifeer oedeem
[19] inclusief verhoogde bloeddruk en verminderde bloeddruk

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.
Optreden van amenorroe en tussentijds bloedverlies gebaseerd op patiënten dagboeken is samengevat in rubriek 4.4 onder 'Cycluscontrole'.
De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik", zijn gerapporteerd bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken:
Tumoren

- De frequentie van diagnose van borstkanker is zeer licht verhoogd bij gebruiksters van combinatie-OAC's. Aangezien borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is die stijging klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker. Het is niet bekend of er een

causaal verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's. Voor meer informatie zie rubriek 4.3 en 4.4.

- Levertumoren

Andere aandoeningen

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

Interacties

Doorbraakbloeding en/of mislukken van de anticonceptie kunnen te wijten zijn aan interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren, bepaalde antibiotica) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, sequentiële preparaten
ATC-code: G03AB08
Tijdens met Qlaira uitgevoerde klinische onderzoeken in de Europese Unie en in de VS/Canada, werden de volgende Pearl indices berekend:
Pearl-index (18-50 jaar)
Falen van de methode: 0,42 (bovenste 95%-grens betrouwbaarheidsinterval 0,77)
Falen van de methode + falen gebruikster: 0,79 (bovenste 95%-grens betrouwbaarheidsinterval 1,23)
Pearl-index (18-35 jaar)
Falen van de methode: 0,51 (bovenste 95%-grens betrouwbaarheidsinterval 0,97)
Falen van de methode + falen gebruikster: 1,01 (bovenste 95%-grens betrouwbaarheidsinterval 1,59)
De anticonceptieve werking van combinatie-OAC's is gebaseerde op de interactie van verschillende factoren, waarvan de ovulatieremming, veranderingen van de afscheiding uit de baarmoederhals en veranderingen van het endometrium als meest belangrijke worden gezien.
In een studie met remming van de ovulatie gedurende 3 cycli onderdrukte Qlaira de ontwikkeling van de follikels bij de meeste vrouwen. Tijdens de daaropvolgende cyclus herstelde de activiteit van de ovaria zich tot het niveau van voor de behandeling.
De dosering van Qlaira is gebaseerd op het oestrogeen step-down en progestageen step-up regime dat kan gebruikt worden voor de behandeling van zware menstruele bloedingen zonder organische pathologie. De bijhorende symptomen worden soms als disfunctionele uterusbloeding (DUB) omschreven.
Twee multicentrische, dubbelblinde gerandomiseerde studies met gelijkaardig design werden uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Qlaira, bij vrouwen met symptomen van DUB die orale anticonceptie wensen, na te gaan. In totaal werden er 269 vrouwen gerandomiseerd op Qlaira en 152 op placebo.
Na 6 maanden behandeling was het mediane menstruele bloedverlies (MBV) met 88 % afgenomen van 142 mL naar 17 mL in de Qlaira groep, in vergelijking met 24% van 154 mL naar 117 mL in de placebogroep.
Na 6 maanden behandeling was het aantal vrouwen die volledig genezen waren van DUB-symptomen, 29% in de Qlaira groep in vergelijking met 2% in de placebogroep.
Het oestrogeen in Qlaira is estradiolvaleraat, een ester van het natuurlijke humaan 17ß-estradiol (1 mg estradiolvaleraat komt overeen met 0,76 mg 17ß-estradiol). Dit oestrogeen verschilt van de oestrogenen ethinylestradiol, of de prodrug ervan mestranol, die in andere OAC's worden gebruikt door het ontbreken van een ethinylgroep op positie 17alpha.
Dienogest is een nortestosteronderivaat zonder androgene, maar eerder met anti-androgene werking, met ongeveer een derde van die van cyproteronacetaat. Dienogest bindt aan de progesteronreceptor van de uterus van de mens met slechts 10 % van de relatieve affiniteit van progesteron. Ondanks de lage affiniteit voor de progesteronreceptor heeft dienogest *in vivo* een sterk progestagene werking. Dienogest heeft *in vivo* geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde werking.
In één klinisch onderzoek is bij een subgroep vrouwen (n=218) na 20 behandelingscycli de endometriumhistologie onderzocht. Er waren geen abnormale resultaten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- **Dienogest**

Absorptie
Oraal toegediend dienogest wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na orale toediening van de Qlaira-tablet met 2 mg estradiolvaleraat + 3 mg dienogest wordt na ongeveer 1 uur een maximale serumconcentratie van 90,5 ng/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 91 %. De farmacokinetiek van dienogest is dosisafhankelijk binnen het doseringsbereik van 1-8 mg.
Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen klinisch relevant effect op de snelheid en mate van absorptie van dienogest.
Distributie
Een relatief grote fractie van 10 % van het circulerende dienogest is aanwezig in vrije vorm en ongeveer 90 % is niet-specifiek gebonden aan albumine. Dienogest bindt niet aan de specifieke transporteiwitten SHBG en CBG. Het distributievolume van dienogest bij steady-state (V_d,ss) bedraagt 46 l na intraveneuze toediening van 85 µg ^{3}H-dienogest.
Biotransformatie
Dienogest wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd volgens de bekende routes voor steroïdmetabolisme (hydroxylatie, conjugatie), voornamelijk door CYP3A4. De farmacologisch inactieve metabolieten worden uitgescheiden, waardoor dienogest snel als belangrijkste fractie in het plasma voor ongeveer 50 % van circulerende van dienogest afkomstige stoffen verantwoordelijk wordt. De totale klaring na intraveneuze toediening van ^{3}H-diënogest is berekend op 5,1 l/u.
Eliminatie
De plasmahalfwaardetijd van dienogest bedraagt ongeveer 11 uur. Dienogest wordt extensief gemetaboliseerd en slechts 1 % van het geneesmiddel wordt onveranderd uitgescheiden. De uitscheidingsverhouding urine tot feces is ongeveer 3:1 na orale toediening van 0,1 mg/kg. Na orale toediening wordt 42 % van de dosis binnen de eerste 24 uur en 63 % binnen 6 dagen geëlimineerd door uitscheiding via de nieren. Een combinatie van 86 % van de dosis is na 6 dagen via de urine en feces uitgescheiden.
Steady-state-voorwaarden
De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door SHBG-spiegels. Steady-state wordt bereikt na 3 dagen met dezelfde dosering van 3 mg dienogest in combinatie met 2 mg estradiolvaleraat. De dal-, maximale en gemiddelde serumdienogestconcentraties bij steady-state zijn respectievelijk 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml en 33,7 ng/ml. De gemiddelde accumulatieverhouding voor AUC (0-24 uur) is bepaald als 1,24.

- **Estradiolvaleraat**

Absorptie
Na orale toediening wordt estradiolvaleraat volledig geabsorbeerd. Splitsing in estradiol en valeriaanzuur vindt plaats tijdens absorptie door het darmslijmvlies of in de loop van de eerste leverpassage. Hierbij ontstaan estradiol en de metabolieten daarvan, estron en estriol. Maximale serumestradiolconcentraties van 70,6 pg/ml worden bereikt tussen 1,5 en 12 uur na enkelvoudige inname van de tablet met 3 mg estradiolvaleraat op dag 1.
Biotransformatie
Het valeriaanzuur wordt zeer snel afgebroken. Na orale toediening is ongeveer 3 % van de dosis direct biologisch beschikbaar als estradiol. Estradiol ondergaat een uitgebreid first pass-effect en een aanzienlijk deel van de toegediende dosis wordt al in het maagdarmslijmvlies gemetaboliseerd. Samen met het presystemische metabolisme in de lever wordt ongeveer 95 % van de oraal toegediende dosis gemetaboliseerd voordat deze de systemische circulatie in gaat. De belangrijkste metabolieten zijn estron, estronsulfaat en estronglucuronide.
Distributie
In serum is 38 % van het estradiol gebonden aan SHBG, 60 % aan albumine en 2-3 % circuleert in vrije vorm. Estradiol kan de serumconcentraties van SHBG licht verhogen, op een dosisafhankelijke wijze. Op dag 21 van de behandelingscyclus was het SHBG ongeveer 148 % van de uitgangswaarde en het nam af tot ongeveer 141 % van de uitgangswaarde op dag 28 (einde van de placebofase). Een schijnbaar distributievolume van ongeveer 1,2 l/kg werd bepaald na intraveneuze toediening.
Eliminatie
De plasmahalfwaardetijd van circulerend estradiol is ongeveer 90 min. Na orale toediening is de situatie echter anders. Vanwege het grote circulerende depot oestrogeensulfaten en -glucuroniden als ook de enterohepatische recirculatie, vertegenwoordigt de terminale halfwaardetijd van estradiol na orale toediening een samengestelde parameter die afhankelijk is van al deze processen en binnen het bereik van ongeveer 13-20 uur ligt.
Estradiol en de metabolieten daarvan worden voornamelijk via de urine uitgescheiden en ongeveer 10 % wordt uitgescheiden via de ontlasting.
Steady-state-voorwaarden
De farmacokinetiek van estradiol wordt beïnvloed door SHBG-spiegels. Bij jonge vrouwen zijn de gemeten plasma-estradiolspiegels een samenstelling van het endogene estradiol en het uit Qlaira ontstane estradiol. Tijdens de behandelingsfase van 2 mg estradiolvaleraat + 3 mg dienogest zijn de maximale en gemiddelde serum-estradiolconcentraties bij steady-state respectievelijk 66,0 pg/ml en 51,6 pg/ml. De hele cyclus van 28 dagen door bleven stabiele minimale estradiolconcentraties gehandhaafd in het bereik van 28,7 pg/ml tot 64,7 pg/ml.
Speciale patiëntengroepen
De farmacokinetiek van Qlaira is niet onderzocht bij patiënten met verminderde nier- of leverwerking.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Een carcinogeniciteitsonderzoek met dienogest bij muizen en een meer beperkt onderzoek bij ratten toonde geen stijging van tumoren aan, hoewel het echter bekend is dat, als gevolg van hun hormonale werking, geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van transparant PVC / aluminium in een kartonnen wallet

- Presentatie

Verpakkingsgrootten:
1 x 28 filmomhulde tabletten
3 x 28 filmomhulde tabletten
6 x 28 filmomhulde tabletten
Elke blisterverpakking (28 filmomhulde tabletten) bevat in de volgende volgorde: 2 donkergele tabletten en 5 middelrode tabletten en 17 lichtgele tabletten en 2 donkerrode tabletten en 2 witte tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België:	BE327792	
Luxemburg:	2009080009	
	1x 28 tabletten	0519917
	3x 28 tabletten	0519921
	6x 28 tabletten	0519934

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 november 2008
Datum van laatste hernieuwing: 03 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2025

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