

Ref.: 6545/09

Reg. I.S.P. F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

05 AGO 2010

Nº Ref. 6545/09
Nº Registro T-18201/10
Firma Profesional. [Firma]

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qlaira, comprimidos recubiertos

Valerato de estradiol/Dienogest

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA EN TÉRMINOS DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada envase calendario (28 comprimidos recubiertos) contiene en el orden siguiente:

2 comprimidos de color amarillo oscuro, cada uno tiene 3 mg de valerato de estradiol¹

5 comprimidos de color rojo, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest²

17 comprimidos de color amarillo claro, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest³

2 comprimidos de color rojo oscuro, cada uno con 1 mg de valerato de estradiol⁴

2 comprimidos placebo de color blanco⁵

Para los excipientes, ver DATOS FARMACÉUTICOS

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos^{1 1 1 1 1}

Los comprimidos activos y placebo son redondos con caras biconvexas, una cara está grabada con las letras "DD o DJ o DH o DN o DT, respectivamente" en un hexágono regular.

DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)

Anticoncepción oral

4.2 Posología y método de administración

4.2.1 Cómo tomar Qlaira

Los anticonceptivos orales combinados, si se usan correctamente, tienen una tasa de fallas de aproximadamente 1% al año. La tasa de fallas puede aumentar si las píldoras se olvidan o se toman incorrectamente.

Los comprimidos tienen que tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días a la misma hora aproximadamente y con un poco de líquido si es necesario. La toma de los comprimidos es continua. Se ha de tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos. Cada envase subsecuente se comienza el día después del último comprimido del envase calendario anterior. El sangrado por privación comienza normalmente durante la toma de los últimos comprimidos de un envase calendario y puede no haber terminado antes del inicio del próximo envase calendario. En algunas mujeres, el sangrado empieza después de haber tomado los primeros comprimidos del nuevo envase calendario.

4.2.2 Cómo comenzar Qlaira6

Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior)

La toma de comprimidos se ha de iniciar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

Si antes se ha usado un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC), anillo vaginal o parche transdérmico

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La mujer debe comenzar con Qlaira el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior. Si ha usado antes un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe comenzar la toma de Qlaira el día que se retire el anillo o del parche.

Si antes ha usado un método con sólo progestágeno (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno

La mujer puede cambiar en cualquier día de la minipíldora (de un implante o del SIU el día que se retiren, de un inyectable cuando hubiera correspondido la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que use adicionalmente un método de barrera durante los primeros 9 días de toma de comprimidos.

Después de un aborto del primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no tiene que tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Después de un parto o un aborto del segundo trimestre

Para las mujeres lactantes ver la sección EMBARAZO Y LACTANCIA

Se les debe aconsejar a las mujeres comenzar el día 21 a 28 después del parto o del aborto del segundo trimestre. Si comienza más tarde, se le debe aconsejar a la mujer usar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 9 días de la toma de comprimidos. Sin embargo, si ya hubiera tenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo antes de iniciar el uso del AOC o bien la mujer tiene que esperar a su primer periodo menstrual.

4.2.3 Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido¹⁰

Se pueden ignorar los comprimidos placebo (blancos) olvidados. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada del intervalo entre la toma de comprimidos activos.

Los siguientes consejos sólo se refieren al olvido en la toma de comprimidos activos:

Si la usuaria se retrasa menos de 12 horas en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si la usuaria se retrasa más de 12 horas en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual.

Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado el comprimido (ver la tabla siguiente para detalles), tienen que tomarse medidas anticonceptivas adicionales (p. ej. un método de barrera como un preservativo) conforme a los principios siguientes:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 1 Principios sobre las píldoras olvidadas

DÍA	Color Contenido de valerato de estradiol (VE)/dienogest (DNG)	Principios a seguir si se olvida un comprimido durante más de 12 horas:
1 - 2	Comprimidos de color amarillo oscuro (3,0 mg de VE)	Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día) Continúe con la toma de comprimidos de manera regular
3 - 7	Comprimidos de color rojo (2,0 mg de VE + 2,0 mg de DNG)	Anticoncepción adicional durante los próximos 9 días
8 - 17	Comprimidos de color amarillo claro (2,0 mg de VE + 3,0 mg de DNG)	
18 - 24	Comprimidos de color amarillo claro (2,0 mg de VE + 3,0 mg de DNG)	Deseche el envase calendario actual y comience inmediatamente con la primera píldora de un envase calendario nuevo Continúe con la toma de comprimidos de manera regular Anticoncepción adicional durante los próximos 9 días
25 - 26	Comprimidos de color rojo oscuro (1,0 mg de VE)	Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día) No es necesaria anticoncepción adicional
27-28	Comprimidos blancos (placebos)	Deseche el comprimido olvidado y continúe la toma de comprimidos como siempre No es necesaria anticoncepción adicional

No se deben de tomar más de dos comprimidos el mismo día.

Si una mujer ha olvidado comenzar un envase calendario nuevo o si ha olvidado uno o más comprimidos durante los días 3 - 9 del envase calendario, puede estar embarazada (siempre que haya tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores al olvido). Cuantos más comprimidos se olviden (especialmente los que contienen los dos principios activos combinados en los días 3 - 24) y cuanto más cerca se esté de la fase de comprimidos placebo, tanto mayor es el riesgo de un embarazo.

Si la mujer olvidó tomar comprimidos y después no tiene sangrado por privación al final del envase calendario/comienzo del nuevo envase calendario, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

4.2.4 Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Si se producen vómitos en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de un comprimido activo, es aplicable el consejo relativo al olvido de comprimidos expuesto en la sección CONDUCTA A SEGUIR SI SE OLVIDA LA TOMA DE ALGUN COMPRIMIDO. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) adicional(es) necesario(s) de otro envase.

4.3 Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o ¹²arteriales (p.ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.

Presencia o antecedente de ¹³pródromos de una trombosis (p. ej., accidente isquémico transitorio, angina de pecho).

Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

Diabetes mellitus con afectación vascular.

La presencia de uno o múltiples factor(es) de riesgo grave(s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una ¹⁴contraindicación (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Pancreatitis o antecedente de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa. ¹⁵

Presencia o antecedente de enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.

Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Tumores ¹⁶malignos, conocidos o sospechados, influenciados por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de la mama).

Hemorragia vaginal de causa desconocida.

Embarazo conocido o sospechado.

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**4.4.1 Advertencias**

Si alguna de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, deben valorarse los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes que decida comenzar a usar el producto. En el caso de agravación, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico. El médico entonces debe decidir si se debe suspender el uso del AOC.

No hay estudios epidemiológicos sobre los efectos de los AOC con estradiol/valerato de estradiol. Las siguientes advertencias y precauciones se deducen de datos clínicos y epidemiológicos de AOC con EE. No se sabe si estas advertencias y precauciones se aplican a Qlaira.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de los AOC con EE y un riesgo aumentado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas, arteriales y venosas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos acontecimientos ocurren raramente.

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de todos los AOC. El riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año que una mujer usa un AOC. La incidencia aproximada de TEV en las usuarias de AO con dosis bajas de estrógenos (<0,05 mg de etinilestradiol) es de hasta 4 por 10.000 mujeres-año, en comparación con 0,5-3 por 10.000 mujeres-año en las no usuarias de AO. La incidencia de TEV asociado con el embarazo es de 6 por 10.000 mujeres embarazadas/año.¹⁷

Se desconoce actualmente el riesgo de TEV durante el uso de Qlaira.¹⁸

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej.: arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No hay consenso sobre si la incidencia de estos eventos está asociada al uso de AOC.

Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular¹² pueden incluir: dolor y/o inflamación unilateral en extremidades inferiores; dolor torácico intenso repentino, independientemente de que irradie o no al brazo izquierdo; disnea repentina; tos de inicio repentino; cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida repentina de la visión, parcial o completa; diplopía; habla farfullante o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento muy intenso que afecta de forma repentina a un lado o a una parte del organismo; trastornos motores; abdomen "agudo".

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular¹² aumenta con: la edad;

tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en mujeres mayores de 35 años);

antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en hermanos o padres a edades relativamente jóvenes). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá referir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;¹⁹

obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);²⁰

dislipoproteinemia;²¹

hipertensión arterial;²²

migraña;

enfermedad valvular cardíaca;²³

fibrilación auricular;

inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es recomendable suspender el uso del AOC (al menos cuatro semanas antes en caso de una cirugía programada) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la movilidad completa.²⁴

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas²⁵ y la tromboflebitis superficial²⁶ en el tromboembolismo venoso.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tiene que considerarse el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre "Embarazo y lactancia" ver EMBARAZO Y LACTANCIA).

Otras entidades médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus²⁷, lupus eritematoso sistémico²⁸, síndrome hemolítico urémico²⁷, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)²⁷ y anemia de células falciformes²⁹.

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de AOC³⁰ (que puede ser un pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para la interrupción inmediata del AOC.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de una predisposición adquirida o hereditaria para trombosis venosa o arterial incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCa), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)³¹.

Al considerar el riesgo/beneficio, el médico tiene que tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una entidad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con los AOC de bajas dosis (<0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el VPH. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de los AOC a largo plazo puede contribuir más a este riesgo aumentado, pero sigue la controversia sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a efectos de confusión, p. ej. estudios de tamizaje cervical y comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en las mujeres que utilizan actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años después de la suspensión del uso de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, la cifra excesiva de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeña en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión³² tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En casos raros se han comunicado tumores hepáticos benignos e incluso más raramente tumores hepáticos malignos en las usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras condiciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia³³, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los incrementos con relevancia clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC, es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial ³⁴.

Se ha informado que las siguientes condiciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como con el uso de AOC, pero la evidencia de una asociación con los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis ³⁵; formación de cálculos biliares ³⁶; porfiria ³⁷; lupus eritematoso sistémico ³⁸; síndrome hemolítico urémico ³⁹; corea de Sydenham ⁴⁰; herpes gravídico ⁴¹; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis ⁴².

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. ^{43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56}

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AOC ⁵⁵.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras toman AOC ⁵⁷.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC ⁵⁸.

Con el uso de AOC ~~producirán ocasiones~~ puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOC.

4.4.2 Exploración y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el uso de los AOC, es necesario realizar una historia médica y una exploración clínica completas, orientadas por las ~~contra~~indicaciones (sección CONTRAINDICACIONES) y advertencias (sección ADVERTENCIAS), y deben repetirse periódicamente ⁵⁹. También es de importancia la evaluación médica periódica debido a que las contraindicaciones (p. ej. un accidente isquémico transitorio, etc.) o los factores de riesgo (p. ej. antecedentes familiares de trombosis venosa o arterial) pueden aparecer por primera vez durante el uso de un AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las guías y normas establecidas, y adaptarse a la situación individual de cada mujer, pero deben incluir generalmente una atención especial a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo citología del cuello uterino.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a las infecciones por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

4.4.3 Reducción de la eficacia

La eficacia de los AOC puede reducirse en el caso de p. ej. comprimidos olvidados (sección CONDUCTA A SEGUIR SI SE OLVIDA LA TOMA DE ALGUN COMPRIMIDO), trastornos gastrointestinales ¹¹ (sección CONSEJOS EN CASO DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES) durante la toma de comprimidos activos, o el uso de medicación concomitante (sección INTERACCIONES DE OTROS MEDICAMENTOS CON QLAIRA).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

4.4.4 Control del ciclo

Todos los AOC pueden producir sangrado irregular (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por tanto, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos 3 ciclos⁶⁰.

Si las irregularidades del sangrado persisten o se producen tras ciclos previos regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas las medidas diagnósticas adecuadas para excluir un proceso maligno o un embarazo. Éstas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede no haber sangrado por privación durante la fase de comprimidos placebo. Si se ha tomado el AOC conforme a las instrucciones descritas en la sección POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no se ha tomado el AOC conforme a estas instrucciones antes de la primera ausencia de sangrado por privación o si hay dos ausencias de sangrado por privación, hay que descartar un embarazo antes de seguir tomando el AOC.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Qlaira⁶¹

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragias por disrupción y/o falla del anticonceptivo. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura, para los AOC en general, o se estudiaron en ensayos clínicos con Qlaira.

Inductores o inhibidores enzimáticos (CYP3A4) individuales

Sustancias con propiedades inductoras enzimáticas

Se pueden producir interacciones con fármacos (p. ej. fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y, también posiblemente, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan) que inducen las enzimas microsomales (p. ej. enzimas del citocromo P450), lo que puede ocasionar un aumento de la depuración de las hormonas sexuales. También se ha reportado que los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (p. ej. nevirapina) y de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir) y sus combinaciones afectan potencialmente al metabolismo hepático.

Interferencia con la circulación enterohepática

Algunos informes clínicos sugieren que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran ciertos antibióticos, que pueden disminuir las concentraciones de estradiol (p. ej.: penicilinas, tetraciclinas). Las mujeres tratadas con fármacos inductores de las enzimas microsomales o con antibióticos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo que dure la administración del medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción.

Sustancias con propiedades inhibitoras enzimáticas

Dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4^{62 63}. Se estudió el efecto del inductor del CYP 3A4 rifampicina en mujeres posmenopáusicas sanas. La coadministración de rifampicina con comprimidos de valerato de estradiol/dienogest produjo una disminución significativa de las concentraciones en estado estable y de las exposiciones sistémicas de dienogest

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

y estradiol. La exposición sistémica de dienogest y estradiol en estado estable, medida por el ABC(0-24h), disminuyó en 83% y 44%, respectivamente ⁶⁴.

Los inhibidores conocidos del CYP3A4 como antifúngicos azólicos, cimetidina, verapamilo, macrólidos, diltiazem, antidepresivos y jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dienogest.

Las concentraciones plasmáticas de estradiol y dienogest en estado estable aumentaron en un estudio que investigó el efecto de los inhibidores del CYP3A4 (ketokonazol, eritromicina) ⁶⁵. La coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor, produjo un aumento del 186% del ABC(0-24h) en estado estable para dienogest y un aumento del 57% para estradiol. Cuando se coadministró con eritromicina, un inhibidor de moderada potencia, las ABC (0-24h) de dienogest y estradiol en estado estable aumentaron un 62% y 33%, respectivamente.

Efectos de Qlaira en otros medicamentos ⁶⁶

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de determinados fármacos (p. ej. lamotrigina) y pueden ocasionar concentraciones tisulares y plasmáticas aumentadas o disminuidas. ^{67 68 69 70 71 72 73} Sin embargo, en base a los datos ^{62 74} in vitro, la inhibición de las enzimas del CYP por Qlaira, a la dosis terapéutica, es poco probable.

Nota: Debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes, para identificar interacciones potenciales.

Otras formas de interacción ⁷⁵

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) p. ej.: globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros ^{B1} de la coagulación y la fibrinólisis. Las modificaciones generalmente se mantienen dentro del intervalo normal de laboratorio.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Qlaira no está ⁷⁶ indicado durante el embarazo. Si quedara embarazada durante el uso de Qlaira, debe suspender el tratamiento. Sin embargo, estudios epidemiológicos amplios con AOC con EE no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en hijos de mujeres que utilizaron AOC antes del embarazo ni efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

Lactancia

Los AOC pueden influenciar la lactancia ya que pueden reducir la cantidad de leche materna y modificar su composición. Por tanto, en general no se recomienda utilizar AOC hasta que la madre lactante haya destetado totalmente al lactante.

Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden excretar en la leche materna, pero no hay evidencia de que esto afecte adversamente la salud del lactante ⁷⁷.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

No se han observado efectos.

4.8 Efectos adversos

Los efectos adversos más serios asociados con el uso de los AOC se exponen en la sección ADVERTENCIAS.

En la Tabla 2 se exponen los eventos adversos (EA) según las clasificaciones por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). * Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos. Los eventos adversos se registraron en 3 ensayos clínicos de fase III (N=2.266 mujeres en riesgo de embarazo) ⁷⁸ y se consideraron al menos posiblemente relacionadas causalmente con el uso de Qlaira.

Tabla 2. reacciones adversas, ensayos clínicos de fase III, N= 2.266 mujeres (100,0%)

Clase de órgano o sistema	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**
Infecciones e infestaciones		Infección fúngica Candidiasis vaginal Infección vaginal	Candidiasis Herpes simple Síndrome de histoplasmosis ocular presunta Tinea versicolor Infección del tracto urinario Vaginitis bacteriana Infección micótica vulvovaginal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Retención de líquidos Hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos		Depresión/humor deprimido Libido disminuida Trastorno mental Cambio de humor	Inestabilidad emocional Agresión Ansiedad Disforia Libido aumentada Nerviosismo, Inquietud Trastorno del sueño Estrés
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos	Trastorno de la atención Parestesia Vértigo

^a incluyendo cefalea tensional

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Clase de órgano o sistema	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**
Trastornos oculares			Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial ^b Migraña	Varices sangrantes Sofocos, bochornos Hipotensión arterial Flebodinia
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^c	Diarrea Náusea Vómitos	Estreñimiento Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares			Alanina aminotransferasa aumentada Hiperplasia nodular focal del hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Acné	Alopecia ^d Prurito Exantema ^e	Reacción alérgica cutánea ^f Cloasma Dermatitis Hirsutismo Hipertrichosis Neurodermatitis Trastorno de la pigmentación Seborrea Trastorno cutáneo ^g
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda Espasmos musculares Sensación de pesadez
Trastornos del aparato reproductor y de la	Amenorrea Molestias mamarias ^h	Crecimiento mamario Nódulo mamario	Neoplasia benigna de la mama

^b incluyendo migraña con aura y migraña sin aura

^c incluyendo distensión abdominal

^d incluyendo prurito generalizado y exantema prurítico

^e incluyendo exantema maculoso

^f incluyendo dermatitis alérgica y urticaria

^g incluyendo tirantez de la piel

^h incluyendo mastalgia, alteraciones en los pezones y dolor en los pezones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Clase de órgano o sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)**
mama	Dismenorrea Sangrado intracíclico (metrorragia)	Displasia cervical Hemorragia uterina disfuncional Dispareunia Enfermedad fibroquística de la mama Menorragia Trastorno menstrual Quiste ovárico Dolor pélvico Síndrome premenstrual Leiomioma uterino Espasmo uterino Flujo vaginal Sequedad vulvovaginal	Quiste de mama Sangrado coital Galactorrea Hemorragia genital Hipomenorrea Retraso menstrual Rotura de quiste ovárico Sensación de ardor vaginal Hemorragia uterina / vaginal incluyendo manchado Olor vaginal Molestias vulvovaginales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos generales y afecciones del punto de administración		Irritabilidad Edema	Dolor torácico Fatiga Malestar
Pruebas complementarias	Aumento de peso	Disminución de peso	

*Se enlista el término MedDRA (versión 10,0) más apropiado para describir un cierto evento adverso. No se anotan sinónimos o trastornos relacionados, aunque también deberían ser tenidos en cuenta.

** Todos los EA expuestos en la categoría "raros" ocurrieron sólo en 1 a 2 voluntarias, siendo $< 0,1\%$

Además de los eventos adversos mencionadas antes, también se ha producido eritema nodoso, eritema multiforme, secreción e hipersensibilidad mamarias bajo el tratamiento con AOC con EE. Aunque estos síntomas no se notificaron durante los estudios clínicos realizados con Qlaira, sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que también ocurran con este tratamiento.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

4.9 Sobredosis

No se han notificado eventos adversos serios por sobredosis. Los síntomas que pueden presentarse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos activos son: náusea, vómito y, en chicas jóvenes, ligero sangrado vaginal. No hay antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

¹ incluyendo menstruación irregular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: G03A

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los que se han observado son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Además de la protección anticonceptiva, los AOC tienen varias propiedades positivas⁷⁹ que, junto a las propiedades negativas (ver ADVERTENCIAS, EFECTOS ADVERSOS), pueden ser útiles en decidir el método de control de la natalidad. El ciclo es más regular y la menstruación es con frecuencia menos dolorosa y el sangrado es más ligero. Esto último puede ocasionar una disminución de la incidencia de deficiencia de hierro. Además de esto, hay evidencia de un riesgo reducido de cáncer endometrial y cáncer ovárico. Además, se ha demostrado que los AOC con altas dosis (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes ováricos, de enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad benigna de la mama y de embarazo ectópico. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen valerato de estradiol.

El estrógeno en Qlaira es valerato de estradiol, un profármaco del 17 β -estradiol natural humano (1 mg de valerato de estradiol corresponde a 0,76 mg de 17 β -estradiol). Por tanto, el componente estrogénico usado en este AOC es diferente de los estrógenos generalmente usados en los AOC que son los estrógenos sintéticos etinilestradiol o su precursor mestranol, que contienen un grupo etinil en posición 17 alfa. Este grupo es responsable de la alta estabilidad metabólica, pero también de los mayores efectos hepáticos.

Qlaira tiene efectos hepáticos menores en comparación con un AOC trifásico que contenga EE/LNG. Se demostró que era menor el impacto en las concentraciones de SHBG y en los parámetros de la coagulación. En combinación con dienogest, el valerato de estradiol ocasiona un aumento de la HDL, mientras que las concentraciones del colesterol de las LDL están ligeramente disminuidas⁸⁰.

Dienogest es un progestágeno potente oral y parenteralmente que tiene además efectos antiandrogénicos parciales⁸¹. Sus propiedades estrogénicas, antiestrogénicas y androgénicas son insignificantes. Como resultado de la estructura química especial, se obtiene un espectro farmacológico de acción que combina las ventajas más importantes de los 19-nor progestágenos y de los derivados de la progesterona. Se investigó la histología endometrial en un subgrupo pequeño de mujeres en un estudio clínico después de 20 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales. Los resultados eran acordes con los cambios endometriales típicos descritos para los AOC que contienen EE.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Dienogest

Absorción

El dienogest administrado oralmente es absorbido rápida y casi completamente⁸². Las concentraciones séricas máximas de 90,5 ng/ml se alcanzan en aproximadamente 1 hora⁸³ después de la administración oral del comprimido de Qlaira que contiene 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest⁸⁴. La biodisponibilidad es aproximadamente 91%⁸⁵. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 1 – 8 mg.

La toma concomitante de alimentos no tiene efecto clínicamente relevante en la tasa ni en el grado de absorción de dienogest^{86 87}.

Distribución

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Una fracción relativamente alta de 10% de dienogest circulante está presente en forma libre, con aprox. el 90% estando unido no específicamente a la albúmina. Dienogest no se une a las proteínas transportadoras específicas SHBG y CBG. Por tanto, no hay posibilidad de que la testosterona sea desplazada de su unión a la SHBG ni el cortisol de su unión a la CBG. En consecuencia, es improbable cualquier influencia en los procesos de transporte fisiológico de los esteroides endógenos. El volumen de distribución en estado estable (Vd,ss) de dienogest es 46 l después de la administración intravenosa de 85 µg de H-dienogest.

Metabolismo

Dienogest es metabolizado casi completamente por las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación) con la formación de metabolitos endocrinológicamente inactivos en su mayoría.

Los metabolitos son excretados muy rápidamente, de modo que el dienogest inalterado en el plasma es la fracción dominante.

La depuración total después de la administración intravenosa de H-dienogest se calculó en 5,1 l/h.

Eliminación

La vida media plasmática de dienogest es aproximadamente 11 horas. Dienogest se excreta en forma de metabolitos con una relación urinaria a fecal de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg.

Después de la administración oral, el 42% de la dosis se elimina en las primeras 24 h y el 63% en 6 días por excreción renal.

Un 86% de la dosis se excreta en forma combinada por orina y heces después de 6 días.

Condiciones de estado estable

La farmacocinética de dienogest no es influenciada por las concentraciones de SHBG. El estado estable se alcanza después de 3 días de la misma dosis de 3 mg de dienogest en combinación con 2 mg de valerato de estradiol. Las concentraciones séricas mínimas, máximas y promedio de dienogest en estado estacionario son 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml y 33,7 ng/ml, respectivamente. La tasa media de acumulación del ABC (0-24h) se determinó que era 1,24.

Valerato de estradiol

Absorción

El valerato de estradiol es absorbido completamente después de la administración oral. La escisión a estradiol y ácido valérico ocurre durante la absorción por la mucosa intestinal o en el transcurso del primer paso hepático. Esto da lugar a estradiol y sus metabolitos estrona y estriol. Concentraciones séricas máximas de estradiol de 70,6 pg/ml se alcanzaron entre 1,5 y 12 horas después de la ingestión única del comprimido que contiene 3 mg de valerato de estradiol el día 1.

La toma concomitante de alimentos no tiene efecto clínicamente relevante en la tasa ni en el grado de absorción de valerato de estradiol.

Metabolismo

El ácido valérico sufre un metabolismo muy rápido. Después de la administración oral, aproximadamente el 3% de la dosis es directamente biodisponible como estradiol. El estradiol sufre un amplio efecto de primer paso y una parte considerable de la dosis administrada se metaboliza desde su paso por la mucosa gastrointestinal. Junto con el metabolismo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

presistémico en el hígado, aproximadamente el 95% de la dosis administrada oralmente es metabolizada antes de entrar en la circulación sistémica. Los metabolitos principales son estrona, sulfato de estrona y glucurónido de estrona¹¹².

Distribución

En suero el 38% de estradiol está unido a la SHBG, 60 % a la albúmina y 2-3% circula en forma libre.¹¹⁰ El estradiol puede inducir ligeramente las concentraciones séricas de SHBG de un modo dependiente de la dosis. El día 21 del ciclo de tratamiento, la SHBG era aproximadamente 148 % de la basal y disminuyó hasta aproximadamente 141% de la basal el día 28 (fin de la fase placebo).⁸² Un volumen aparente de distribución de aproximadamente 1,2 l/kg se determinó después de la administración IV.¹¹⁰

Eliminación

La vida media plasmática del estradiol circulante es aproximadamente 90 minutos. Sin embargo, después de la administración oral la situación difiere. Debido al gran reservorio circulante de glucurónidos y sulfatos de estrógenos, así como a la recirculación enterohepática, la vida media terminal del estradiol después de la administración oral representa un parámetro compuesto que es dependiente de todos estos procesos y está en el rango de alrededor de 13-20 h.¹¹⁰

El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, siendo excretado en las heces aproximadamente el 10%.¹⁰⁹

Condiciones de estado estable

La farmacocinética del estradiol está influenciada por las concentraciones de SHBG. En las mujeres jóvenes, las concentraciones plasmáticas medidas de estradiol son una combinación del estradiol endógeno y del estradiol generado a partir de Qlaira. Durante la fase de tratamiento de 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, las concentraciones séricas máximas y promedio de estradiol en estado estable son 66,0 pg/ml y 51,6 pg/ml, respectivamente. Durante todo el ciclo de 28 días, se mantuvieron concentraciones mínimas estables de estradiol que oscilaban entre 28,7 pg/ml y 64,7 pg/ml.⁸²

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad en la reproducción. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.¹¹³

6. DATOS FARMACÉUTICOS¹¹¹¹¹

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos activos:

lactosa monohidrato

almidón de maíz

almidón de maíz pregelatinizado

povidona 25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

estearato de magnesio

hipromelosa

macrogol 6.000

talco

dióxido de titanio (E171, C.I. 77891)

pigmento amarillo de óxido de hierro (E172, C.I. 77 492)

y/o pigmento rojo de óxido de hierro (E172, C.I. 77 491)

Placebos:

lactosa monohidrato

almidón de maíz

povidona 25

estearato de magnesio

hipromelosa

talco

dióxido de titanio

6.2 Incompatibilidades

Ninguna

BIBLIOGRAFIA

¹ Batch Formula No. A00308BF

² Batch Formula No. A00310BF

³ Batch Formula No. A15752BF

⁴ Batch Formula No. A00311BF

⁵ Batch Formula No. A00312BF

⁶ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;43-47

⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.2.2 Changing from a progestogen-releasing intrauterine system (IUS)

⁸ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;8

⁹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;8

¹⁰ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;9

¹¹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.2.4 Advice in case of gastrointestinal disturbance

¹² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Venous or arterial thrombosis and cerebrovascular accident

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-
- ¹³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Migraine
- ¹⁴ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;11
- ¹⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Pancreatitis
- ¹⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Sex-hormone dependent malignancies
- ¹⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Incidence of venous thromboembolism
- ¹⁸ Parke S. Justification Document – Qlaira; Section « Undesirable effects », dated 11.2008, CCDS version 1.0 to 2.0
- ¹⁹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;14
- ²⁰ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;16
- ²¹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;17
- ²² Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;17
- ²³ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;19
- ²⁴ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;19
- ²⁵ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;20
- ²⁶ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;21
- ²⁷ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;22
- ²⁸ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;24
- ²⁹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;26
- ³⁰ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;27
- ³¹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;28
- ³² Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;33
- ³³ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;34

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-
- ³⁴ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;34
- ³⁵ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;34
- ³⁶ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;35
- ³⁷ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;36
- ³⁸ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;37
- ³⁹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;39
- ⁴⁰ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;39
- ⁴¹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;40
- ⁴² Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;41
- ⁴³ Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Mar;105(3):541-6
- ⁴⁴ Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol.* 2001 Feb;98(2):157-63
- ⁴⁵ Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213-7
- ⁴⁶ Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep;106(3):546-50
- ⁴⁷ Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Jul;25(1 Pt 2):155-61
- ⁴⁸ Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001 Nov 12;161(20):2417-29
- ⁴⁹ Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213-7
- ⁵⁰ Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep;106(3):546-50
- ⁵¹ Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med.* 1980 Nov;96(5):762-9
- ⁵² Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. *Br J Dermatol.* 1986 Dec;115(6):731-4
- ⁵³ McGlinchey PG, McCluskey DR. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am J Med Sci.* 2000 Sep;320(3):212-3

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-
- ⁵⁴ Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003 Mar;114(4):294-8
- ⁵⁵ Andre C, Andre F, Veyseyre-Balter C, Rousset H. Oedeme angio-neurotique acquis induit par la contraception hormonale. *Presse Med* 2003;32:831-5
- ⁵⁶ Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology.* 2003;206(2):106-9
- ⁵⁷ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;41
- ⁵⁸ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;42
- ⁵⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.2 Medical examination/consultation
- ⁶⁰ Study 98102 and 304004
- ⁶¹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.5 Interactions
- ⁶² Clinical Research Report B482
- ⁶³ Clinical Research Report A00680
- ⁶⁴ Clinical Research Report A24058: One-arm, open-label, non-randomized study to evaluate the effect of rifampicin 600 mg/day, given over 5 days p.o., on the steady-state pharmacokinetics of SH T00658M (2 mg estradiol valerate and 3 mg dienogest) in healthy postmenopausal volunteers. Study 308863
- ⁶⁵ Clinical Research Report A30020: Open-label, two-group, one-sequence, one-way crossover study to evaluate the effect of ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of SH T00658M (2 mg estradiol valerate and 3 mg dienogest) in healthy postmenopausal women. Study 308862
- ⁶⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.5 Interactions
- ⁶⁷ Lamictal Prescribing Information
- ⁶⁸ Holdich T et al. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 1991;32, Suppl 1:96
- ⁶⁹ Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47:151-4.
- ⁷⁰ Sabers A, Öhman I et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels, *Neurology* 2003;61: 570-571
- ⁷¹ Sidhu J, Bulsara S, et al. A bidirectional pharmacokinetic interaction study of lamotrigine and the combined oral contraceptive pill in healthy subjects. *Epilepsia* 2004;46,Suppl.7
- ⁷² WHO Drug Information Vol 18, No.4, 2004;p 274
- ⁷³ Reimers A, Helde G et al. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentration. *Epilepsia* 2005;46(9):1414-1417
- ⁷⁴ Report A03056: Identification of the main cytochrome P450 isozymes involved in the metabolism of ZK 230211 and ZK 5018. Evaluation of potential drug-drug interactions
- ⁷⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.5 Laboratory tests
- ⁷⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.6 Pregnancy

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-
- ⁷⁷ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;50
- ⁷⁸ Clinical Research Report 306660 (A35179), 304004 (A35644), 304742 (A39818)
- ⁷⁹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;52
- ⁸⁰ Clinical Research Report 301886
- ⁸¹ Oettel M, Carol W, Gräser T, Klinger G, Mellinger U, Moore C, Schindler AE, Winkler UH Der Einfluß einer Ethinylestradiol-Dienogest-Kombination auf die Serum-Androgen-Konzentration. Zentralbl Gynakol 119 (1997) 597-606
- ⁸² Clinical Research Report B501: Hoffmann A, Zimmermann H. Clinical study of the absolute bioavailability of dienogest (DNG) in male subjects. Study number JPH00393, Jenapharm GmbH, Jena, Germany, October 1994
- ⁸³ Clinical Research Report A2571: An open-label, non-randomized, multiple-dose study to investigate the pharmacokinetics of a 28-day four phase oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest (SH T00658ID) in 18 healthy female subjects. Study 303312
- ⁸⁴ Clinical Research Report B306: Strauch G, Perles P. Open, randomized (Latin square design) trial to determine linearity of dienogest pharmacokinetics in 12 healthy female volunteers, treated with 1, 2, 4, 8 mg of dienogest, administered successively as a single dose after wash-out corresponding to duration of the menstrual cycle (dienogest tablets containing 1 mg) Study number IRT 92E33S . Innothera Recherche, Arcueil, France, 8 December 1994
- ⁸⁵ Oettel M, Bervoas-Martin B, Elger W et al. A 19-norprogesterin without 17 α -ethinyl group. I: Dienogest from a pharmacokinetic point of view. Drugs of Today 1995;31:499-516
- ⁸⁶ Clinical Research Report A29143 (study 304341)
- ⁸⁷ Blode H. Justification Document – Qlaira; Section « Pharmacokinetic properties », dated 11.2008, CCDS version 1.0 to 2.0
- ⁸⁸ Klinger G, Piater T, Jäger R et al. Non-protein bound dienogest in serum and salivary dienogest in women taking the oral contraceptives Certostat[®] and Valette[®]. Pharmazie 2001;56:325-328
- ⁸⁹ Clinical Research Report B478
- ⁹⁰ Clinical Research Report B451
- ⁹¹ Oettel M et al. A 19-Norprogesterin without a 17 α -ethinyl group I: Dienogest from a pharmacokinetic point of view. Drugs of Today 1995;31:499-516
- ⁹² Nonclinical Research Report A00560: Kinetic experiments with M 18575, Absorption, distribution and excretion in rats and dogs, No. 2 of report, 30 March 1994
- ⁹³ Nonclinical Research Report B427: Pollow K, Juchem M. Dienogest (STS 557): Characterization of binding to different receptor proteins and CBG and SHBG. University Mainz, 11 July 1992
- ⁹⁴ Katsuki Y, Sasagawa S, Takano Y et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid. Drugs Exptl Clin Res 1997;XXIII(2):45-62
- ⁹⁵ Clinical Research Report B476 Biotransformation of STS 557 in man
- ⁹⁶ Clinical Research Report B478
- ⁹⁷ Clinical Research Report A00681: Phase I Clinical Study on MJR-35, (Single Dose Study)
- ⁹⁸ Nonclinical Research Report B455
- ⁹⁹ Nonclinical Research Report A00680

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-
- ¹⁰⁰ Nonclinical Research Report A00769: Hobe G. Studies on the gestagen receptor binding of dienogest metabolites from rabbit urine. Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena, Germany, 10 April 2000
- ¹⁰¹ Nonclinical Research Report A00965: Sobek L. Comparison of progestogenic and antiprogestogenic activities of dienogest, dienogest metabolites and related compounds in human T47D breast cancer cells. Jenapharm, Jena, Germany, 30 June 2000
- ¹⁰² Nonclinical Research Report A00966: Sobek L. Comparison of estrogenic and antiestrogenic activities of dienogest, dienogest metabolites and related compounds via estrogen receptor mediated reporter gene activation in the human breast cancer cell line MCF-7/2A. Jenapharm, Jena, Germany, 30 June 2000
- ¹⁰³ Nonclinical Research Report A01002: Kaufmann G. Binding affinities of dienogest, dienogest metabolites, and related compounds for steroid receptors. Jenapharm, Jena, Germany, 30 June 2000
- ¹⁰⁴ Nonclinical Research Report A01257: Obendorf M. Comparison of androgenic activities of dienogest, dienogest metabolites and related compounds by means of androgen receptor mediated reporter gene activation in the human prostate cancer cell line PC3AR. Jenapharm, Jena, Germany, 22 August 2000
- ¹⁰⁵ Clinical Research Report B471
- ¹⁰⁶ Clinical Research Report B298
- ¹⁰⁷ Clinical Research Report B306
- ¹⁰⁸ Clinical Research Report B276
- ¹⁰⁹ Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982;4:315-324
- ¹¹⁰ Düsterberg B, Schmidt-Gollwitzer M, Hümpel M. Pharmacokinetics and Biotransformation of estradiol valerate in ovariectomized women. *Horm Res* 1985;21:145-154
- ¹¹¹ Kuhn W, Gansau C, Mahler M. Pharmacokinetics of Estradiol, Free and Total Estrone, in Young Women Following Single Intravenous and Oral Administration of 17- β -Estradiol. *Arzneimittelforschung* 1993a;43-2:966-973
- ¹¹² Kuhn W, Blode H, Zimmermann H 1999: Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens. In: *Handbook of Exp. Pharmacol.*, Vol. 135/II, pp. 261-322
- ¹¹³ Nonclinical Research Reports A00658, A12374, B438, A12382, A20724, A12377, A12380, A12375, B352, B356, B353, B357, B354, B355, B358, B368, A13320, B360, 98177, A13321, B365, B367, B369, B399, B400, B359, B361, B366, B362, B166, AW67, B370, B386, B389, A22653, A16094, B388, A22896, A15234, B387, B392, B390, B391, AN95, B393, B396, B395, B394, B397, B401, B398, B504, A04494, B380, B381, B371, B372, B373, B374, B375, B376, B377, B383, B378, B379, B382, B384, B457, B460, B459, A090, A697