



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10

Reg. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

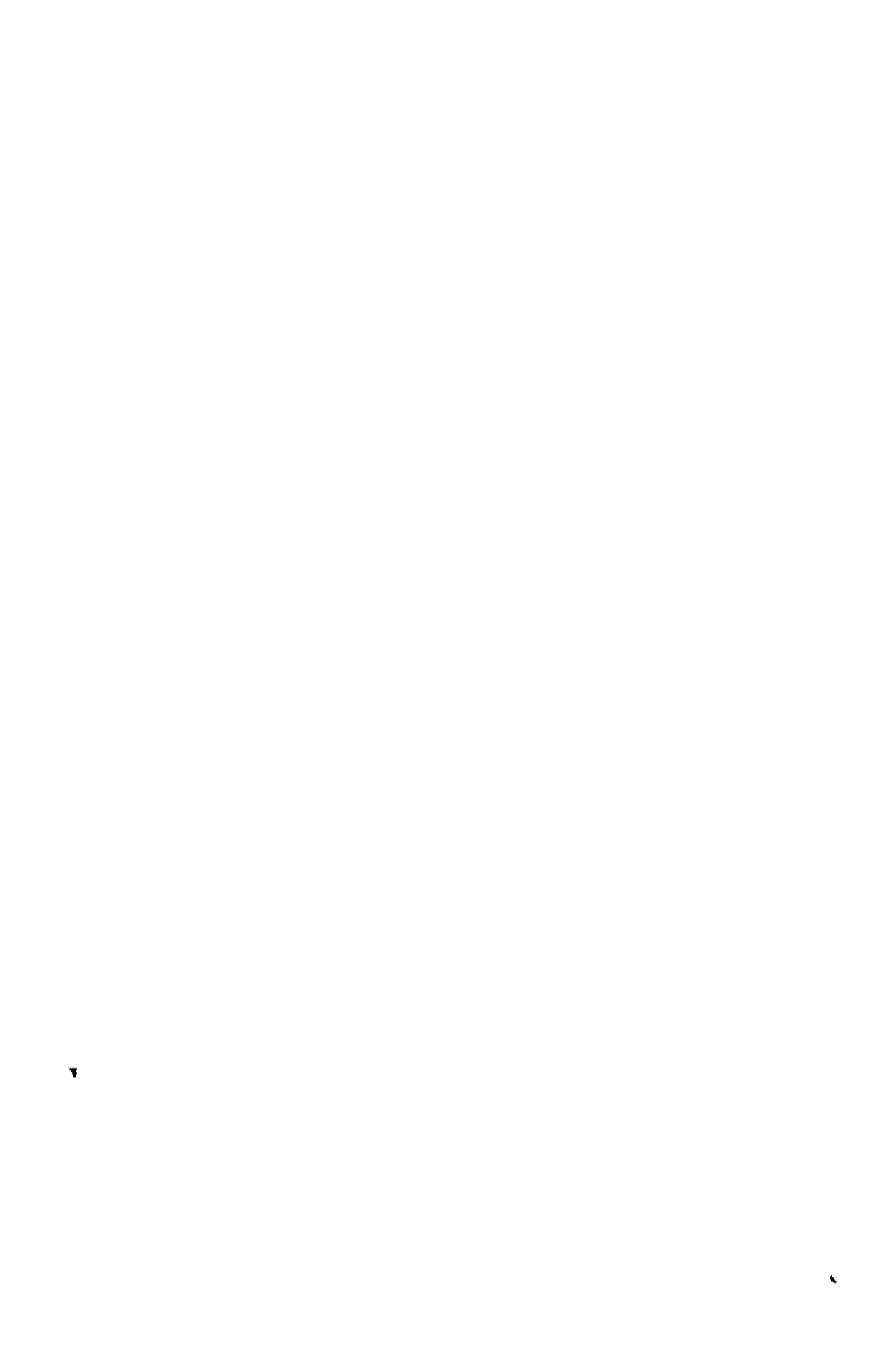
Folleto de Información al Profesional

Qlaira

Valerato de estradiol/ Dienogest
2/3 mg comprimidos recubiertos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Versión 07

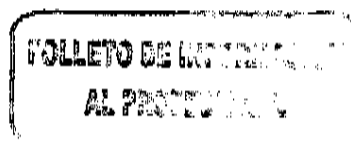




Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ÍNDICE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	4
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	4
3. FORMA FARMACÉUTICA.....	4
4. DATOS CLÍNICOS	5
4.1 Indicación(es)	5
4.2 Posología y método de administración.....	5
4.3 Contraindicaciones	9
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.....	10
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	16
4.6 Embarazo y lactancia	18
4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.....	18
4.8 Reacciones secundarias y adversas]	18
4.9 Sobredosis.....	20
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	20
5.1 Propiedades farmacodinámicas.....	20
5.2 Propiedades farmacocinéticas	22
5.3 Datos preclínicos sobre seguridad	25
6. DATOS FARMACÉUTICOS	25
6.1 Lista de excipientes []	25
6.2 Incompatibilidades	25



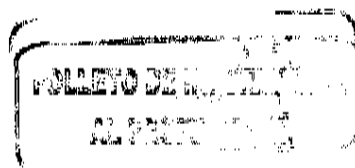


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10 Req. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

~~6.3 — Periodo de validez.....Error! Marcador no definido.~~
~~6.4 — Precauciones especiales de conservación.....Error! Marcador no definido.~~
~~6.5 — Naturaleza y contenido del envase.....Error! Marcador no definido.~~
~~6.6 — Instrucciones de uso/manejo.....Error! Marcador no definido.~~

REFERENCIAS 26





Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qlaira comprimidos recubiertos
Valerato de estradiol/Dienogest

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

26 comprimidos recubiertos que contienen hormonas, en el siguiente orden:

- 2 comprimidos de color amarillo oscuro, cada uno tiene 3 mg de valerato de estradiol
- 5 comprimidos de color rojo intermedio, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest
- 17 comprimidos de color amarillo claro, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest
- 2 comprimidos de color rojo oscuro, cada uno con 1 mg de valerato de estradiol

Excipiente: lactosa 46, 45, 48 ó 44 mg, respectivamente

2 comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas

Excipiente: lactosa 50 mg

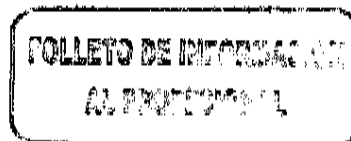
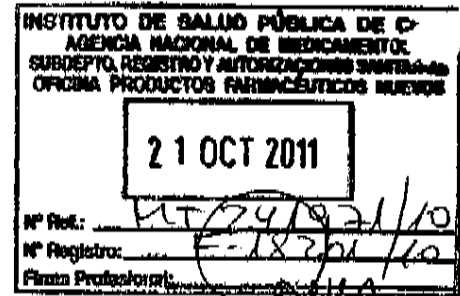
Para la lista completa de excipientes, ver "Datos farmacéuticos"

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubiertos

El comprimido que contiene hormonas es amarillo oscuro, rojo intermedio, amarillo claro o rojo oscuro y redondo con caras convexas, un lado está grabado con las letras "DD", "DJ", "DH" o "DN", en un hexágono regular, respectivamente.

El comprimido sin hormonas es de color blanco, redondo con caras convexas, una cara está grabada con las letras "DT" en un hexágono regular.





Ref. MT241971/10

Req. I.S.P. N° F-18201/10

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

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

La mujer debe empezar con Qlaira el día después de haber tomado el último comprimido que contiene hormonas 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 el parche.

Si antes ha usado un método con sólo progestágeno (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno⁸

La mujer puede cambiar en cualquier día de la minipíldora (de un implante o del SIU⁸ 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 en el primer trimestre⁹*

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

- *Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre¹⁰*

Para las mujeres lactantes ver la sección "Embarazo y lactancia"

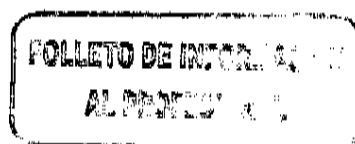
- Se les debe aconsejar a las mujeres comenzar el día 21 a 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se le debe aconsejar a la mujer usar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 9 días de la toma de comprimidos. Sin embargo, si ya hubiera tenido 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.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido¹¹

Se pueden ignorar los comprimidos olvidados con recubrimiento de color blanco sin hormonas. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos sin hormonas.

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

Si la usuaria se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de cualquier comprimido, la protección





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

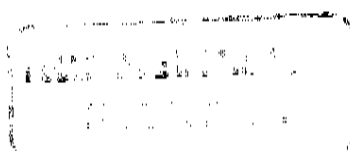
Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 de reserva** (p. ej., un método de barrera como un preservativo) conforme a los principios siguientes:

DÍA	Color Contenido de valeratoide de levonorgestrel estradiol (VE)/dienogestrol (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)	<p>Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día).</p> <p>Continúe con la toma de comprimidos de manera regular.</p> <p>Anticoncepción de reserva durante los próximos 9 días.</p>
3-7	Comprimidos de color rojo intermedio (2.0 mg de VE + 2.0 mg de DNG)	



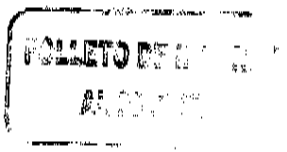
Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

8 - 17	Comprimidos de color amarillo claro (2.0 mg de VE + 3.0 mg de DNG)	<p>Deseche el envase calendario actual y comience inmediatamente con el primer comprimido de un envase calendario nuevo.</p> <p>Continúe con la toma de comprimidos de manera regular.</p> <p>Anticoncepción de reserva durante los próximos 9 días.</p>
25 - 26	Comprimidos de color rojo oscuro (2.0 mg de VE)	<p>Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día).</p> <p>La anticoncepción de reserva no es necesaria.</p>
27 - 28	Comprimidos blancos (Placebos)	<p>Deseche el comprimido olvidado y continúe la toma de comprimidos como siempre.</p> <p>La anticoncepción de reserva no es necesaria.</p>

Tabla de Principios sobre las pilonas olvidadas

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 las dos hormonas combinadas en los días 3 - 24) y cuanto más cerca se esté de la fase de comprimidos sin hormonas, tanto mayor es el riesgo de un embarazo.





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10

Reg. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales¹²

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.¹²

Si se producen vómitos en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de un comprimido con hormonas, es aplicable el consejo relativo al olvido de comprimidos expuesto en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún 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.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

~~Olaira está sólo indicado después de la menarquia.~~ **Olaira no ha sido estudiado en adolescentes menores de 18 años.**

Pacientes

geriátricas

No procede. Olaira no está indicado después de la menopausia.

Pacientes

con

insuficiencia

hepática

Olaira está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. Ver también la sección "Contraindicaciones".

Pacientes

con

insuficiencia

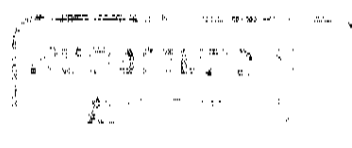
renal

Olaira no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

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 arteriales (p.ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.¹³
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio, angina de pecho).





Ref. MT241971/10

Req. I.S.P. N° F-18201/10

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

- La presencia de un (varios) factor(es) de riesgo severo(s) o múltiple(s) para trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")¹⁴.
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.¹⁵
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).¹⁶
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

4.4.1 Advertencias

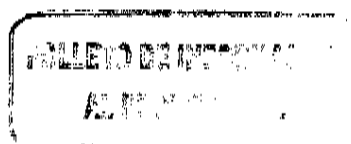
Si alguna de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, deben valorarse los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes que decida comenzar a usar el producto. En el caso de agravación, exacerbación 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 OC que contienen etinilestradiol (EE). No se sabe si estas advertencias y precauciones se aplican a Olaira.

- Trastornos circulatorios

Se desconoce actualmente el riesgo de TEV durante el uso de Olaira.¹⁷

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, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10

Reg. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar a tomar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimidos de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.¹⁸

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.¹⁸

El TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).¹⁹

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier AOC.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en 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 la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir²⁰: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir²⁰: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.■





Ref. MT241971/10

Req. I.S.P. N° F-18201/10

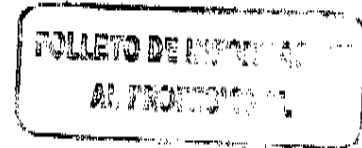
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Los síntomas de IM pueden incluir²⁰; dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de constricción o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de plenitud, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con:

- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);²¹
- antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano o un progenitor a una edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;²²
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las 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 reanudar hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa²³.
- tabaquismo (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteínemia;²⁴
- hipertensión arterial;²⁵
- migraña;²⁶
- enfermedad valvular cardíaca;²⁷
- fibrilación auricular²⁸



No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas²⁹ y la tromboflebitis superficial³⁰ en el tromboembolismo venoso.

Tiene que considerarse el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre embarazo y lactancia ver la sección "Embarazo y lactancia").

Otras entidades médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus³¹, lupus eritematoso sistémico³², síndrome hemolítico urémico³², enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)³² y anemia de células falciformes³³.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10

Req. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser un pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para la interrupción inmediata del AOC³⁴.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de 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 antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).³⁵

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 el uso de AOC de baja dosis (<0.05 mg de etinilestradiol).

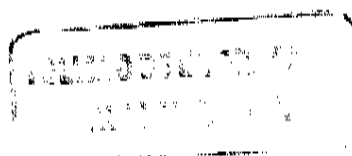
• Tumores

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. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo podría deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama 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 ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado³⁶.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en 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 la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.





Ref. MT241971/10

Reg. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

• Otras condiciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC ³⁷.

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 adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial ³⁸.

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 ³⁹; formación de cálculos biliares ⁴⁰; porfiria ⁴¹; lupus eritematoso sistémico ⁴²; síndrome hemolítico urémico ⁴³; corea de Sydenham ⁴⁴; herpes gravídico ⁴⁵; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis ⁴⁶.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. ^{47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60}

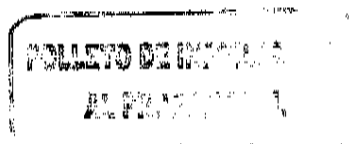
Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AOC ³⁹.

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 ⁶¹.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC ⁶².

En 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.

Cada comprimido recubierto de color amarillo oscuro, rojo intermedio, amarillo claro o rojo oscuro que contiene hormonas de este medicamento tiene 46, 45, 48 ó 44 mg de lactosa por comprimido, respectivamente. Cada comprimido con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas contiene 50 mg. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10

Req. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de lactasa de Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa, que siguen una dieta exenta de lactosa, deben de tener en cuenta esta cantidad.

Exploración/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 contraindicaciones (sección "Contraindicaciones") y advertencias (sección "Advertencias"), y deben repetirse periódicamente⁶³. También es de importancia la evaluación médica periódica debido a que las contraindicaciones (p. ej. un evento 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.

Disminución de la eficacia

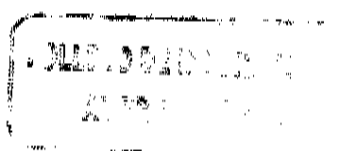
La eficacia de los AOC puede reducirse en el caso de p. ej. comprimidos olvidados con recubiertos que contienen hormonas (sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), trastornos gastrointestinales¹² (sección "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") durante la toma de comprimidos recubiertos que contienen hormonas o el uso de medicación concomitante (sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Control del ciclo

Todos los AOC pueden producir sangrado irregular (manchado o sangrado intracíclico), 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 tres ciclos⁶⁴.

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 con recubrimiento de color blanco sin hormonas. Si se ha tomado el AOC conforme a las instrucciones





Ref. MT241971/10

Reg. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Qlaira⁶⁵

Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los anticonceptivos orales pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo. Las mujeres tratadas con fármacos inductores de las enzimas microsomas 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.

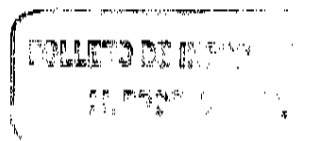
Sustancias que disminuyen la eficacia de los AOC (inductores enzimáticos y antibióticos)

- *Inducción enzimática (aumento del metabolismo hepático):* Se pueden producir interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomas, lo cual puede dar lugar a un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p. ej. fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan).

Se estudió el efecto de rifampicina, inductor del CYP 3A4, 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 y estradiol. La exposición sistémica de dienogest y estradiol en estado estable, medida por el ABC(0-24h), disminuyó en 83% y 44%, respectivamente⁶⁶.

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 aumentan potencialmente el metabolismo hepático.

- *Antibióticos (interferencia con la circulación enterohepática):* Algunos informes clínicos sugieren que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de estradiol (por ejemplo, penicilinas, tetraciclina).





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sustancias que interfieren con el metabolismo de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)

Dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4^{67 68}.

Los inhibidores conocidos del CYP3A4, como antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol), cimetidina, verapamilo, macrólidos (p. ej., eritromicina), diltiazem, antidepresivos y jugo de toronja pueden aumentar los niveles plasmáticos 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)⁶⁹. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente, 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 sobre otros medicamentos⁷⁰

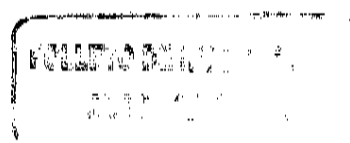
Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar o disminuir (p. ej. lamotrigina)^{71 72 73 74 75 76 77}. Sin embargo, en base a los datos *in vitro*, la inhibición de las enzimas del CYP por Qlaira a la dosis terapéutica es poco probable.⁷⁸

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio⁷⁹

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los 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 hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las modificaciones generalmente permanecen dentro del intervalo normal de laboratorio.

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




FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Olairá no está indicado durante el embarazo. Si quedara embarazada durante el uso de Olairá, debe suspender el tratamiento⁸¹. 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

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición. Por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre lactante no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche .

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. En las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones secundarias y adversas^{82 83}

Resumen del perfil de seguridad

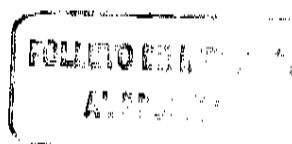
Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con Olairá, cuando se usa como anticonceptivo oral o en el tratamiento del sangrado menstrual prolongado y/o abundante en mujeres sin patología orgánica que eligen usar anticoncepción oral, son náusea, dolor mamario y sangrado uterino inesperado. Se presentaron en > 2 % de las usuarias.

Las reacciones adversas serias son tromboembolismo arterial y venoso.

Los efectos adversos más serios asociados al uso de AOC se describen en la sección **4.4 Advertencias y precauciones**.

Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los eventos adversos al medicamento (EAM) reportados en ensayos clínicos de





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10

Reg. I.S.P. N° F-18201/10

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

fase 2 y 3 con Qlaira, como anticonceptivo oral (N = 2423) y en el tratamiento del sangrado menstrual prolongado y/o abundante en mujeres sin patología orgánica que eligen usar anticoncepción oral (N = 264), se resumen en la tabla siguiente según las clasificaciones por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA)*. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de frecuencia dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raras ($1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Tabla 1, eventos adversos al medicamento, ensayos clínicos de fase II y III, N= 2687 mujeres (100.0%)

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros**
Trastornos psiquiátricos	Depresión/humor deprimido (1.6%) Labilidad emocional (1.4%) Disminución o pérdida de la libido (1.1%)		
Trastornos del sistema nervioso	Migraña (1.9%)		
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos arteriales y venosos ^{††} (<0.1%)
Trastornos gastrointestinales	Náusea (3.1%)		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario (5.8%) Sangrado uterino inesperado (4.4%)	Sangrado del aparato genital (0.4%)	

*Se anota el término MedDRA (versión 10.0) más apropiado para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos ni condiciones relacionadas, aunque también deberían ser tenidos en cuenta.

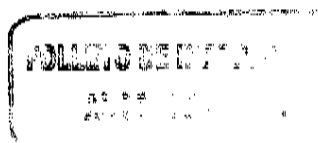
** todos los EA expuestos en la categoría "raros" ocurrieron sólo en 1 a 2 voluntarias, siendo < 0.1%

Además de los eventos adversos mencionados antes, también se ha producido eritema nodoso, eritema multiforme, secreción e hipersensibilidad mamaria 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.

[†] Infarto de miocardio (<0.1%), Trombosis venosa profunda (<0.1%)

En los eventos tromboembólicos arteriales y venosos se resumen las siguientes entidades médicas:

Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/Infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/Infarto de miocardio/Infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico o isquémico





FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Interacciones

Sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los anticonceptivos orales (ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

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 con cubierta pelicular que contienen hormonas son: náusea, vómito y, en chicas jóvenes, ligero sangrado vaginal. No hay antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

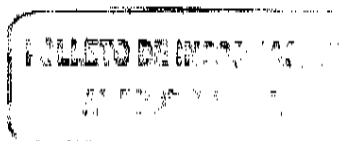
5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: G03AB

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.

En un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos⁸⁴ se ha demostrado que la frecuencia de diagnóstico de TEV oscila entre 8 y 10 por 10,000 mujeres-año en las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos (<50 µg de etinilestradiol). Los datos más recientes sugieren que la frecuencia de diagnóstico de TEV es aproximadamente 4,4 por 10,000 mujeres-año en las no usuarias de AOC no embarazadas⁸⁴ y oscila entre 20 y 30 por 10,000 mujeres embarazadas o en posparto.^{84 85}

Además de la protección anticonceptiva, los AOC tienen varias propiedades positivas⁸⁶ que, junto a las propiedades negativas (ver "Advertencias" y "Reacciones secundarias y adversas"), 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. Igualmente, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (0.05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen valerato de estradiol.





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10

Reg. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Qlaira tiene propiedades benéficas (aporta estradiol, que tiene un limitado efecto proliferativo en el endometrio, contiene un progestágeno con un pronunciado efecto endometrial y posee un régimen de dosificación con una disminución paulatina del estrógeno y un incremento progresivo del progestágeno) que pueden usarse para tratar el sangrado menstrual prolongado y/o abundante en ausencia de patología orgánica, síntomas que se denominan como sangrado uterino disfuncional.

Se realizaron dos estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo,^{5,6} para demostrar la eficacia y seguridad de Qlaira para tratar los síntomas del sangrado uterino disfuncional. Ambos estudios tenían idénticos diseños y planes de análisis y aleatorizaron a un total de 269 pacientes a Qlaira y 152 al placebo. En ambos estudios, Qlaira fue efectivo en el tratamiento de los síntomas del sangrado uterino disfuncional con una estimación puntual de la proporción de sujetos con un alivio completo de sus síntomas del 29% en el grupo que recibió Qlaira comparado con solo 2% en el grupo que recibió placebo (diferencia 27%; IC de la diferencia 21% - 33%; $p < 0.0001$). Después de 6 meses de tratamiento la pérdida sanguínea menstrual (PSM) promedio disminuyó en 88% (de 142 mL a 17 mL) en el grupo que recibió Qlaira comparado con 24% (de 154 mL a 117 mL) en el grupo que recibió placebo.

La disminución de la PSM lograda con Qlaira es rápida (en el Ciclo 2 la PSM promedio fue de 41 mL comparado con 140 mL en el grupo placebo) y sostenida, sin pérdida de el efecto durante la duración del tratamiento (en el Ciclo 7, la PSM en el grupo que recibió Qlaira fue de 17 mL comparado con 117 mL en el grupo placebo). La mediana de la disminución en el número de días de sangrado por período de referencia de 90 días fue significativamente mayor en el grupo Qlaira comparado con Placebo (4 días versus 2 días). Esto estuvo acompañado de una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros del metabolismo del hierro (hemoglobina, hematocrito y ferritina) así como una disminución en el uso de artículos de protección íntima femenina.

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, los 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 contiene 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 disminuidas⁸⁷.





Ref. MT241971/10

Req. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Dienogest es un progestágeno potente oral y parenteralmente que tiene además efectos antiandrogénicos parciales⁸⁸. 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

Administrado por vía oral, dienogest es absorbido rápida y casi completamente.⁸⁹ Concentraciones séricas máximas de 90.5 ng/ml se alcanzaron en aproximadamente 1 hora después de la administración oral del comprimido de Qlaira conteniendo 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest.⁹⁰ La biodisponibilidad es aproximadamente del 91 %.⁸⁹ La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 1-8 mg.^{91 92}

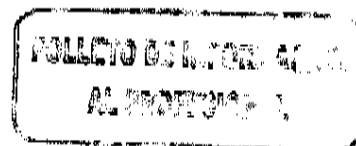
La toma concomitante de alimentos no tiene efecto clínicamente relevante en la tasa ni en el grado de absorción de dienogest.^{93 94}

Distribución

Una fracción relativamente alta de 10% de dienogest circulante está presente en forma libre, con aprox. el 90% estando unido no específicamente a la albúmina⁹⁵. Dienogest no se une a las proteínas transportadoras específicas SHBG y CBG^{96 97 98 99 100 101}. 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 ³H-dienogest.¹⁰²

Metabolismo

Dienogest es metabolizado casi completamente por las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación)^{103 104 105 106}, con la formación de metabolitos





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

endocrinológicamente inactivos en su mayoría^{107 108 109 110 111}. Los metabolitos son excretados muy rápidamente, de modo que el dienogest inalterado en el plasma es la fracción dominante.⁹⁶

La depuración total después de la administración intravenosa de 3H-dienogest se calculó en 5.1 l/h.¹⁰³

Eliminación

La vida media plasmática de dienogest es aproximadamente 11 horas.⁹⁰¹¹²⁻¹¹⁶ Dienogest se excreta en forma de metabolitos con una relación orina:heces de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0.1 mg/kg.^[Error! Marcador no definido] 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 combinado del 86% de la dosis se excreta en orina y heces después de 6 días.⁹⁶

Condiciones de estado estable

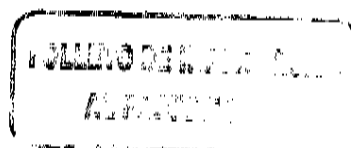
La farmacocinética de dienogest no es influenciada por las concentraciones de SHBG. El estado estable se alcanza después de 3 días de la misma dosis de 3 mg de dienogest en combinación con 2 mg de valerato de estradiol. Las concentraciones séricas mínimas, máximas y promedio de dienogest de estado estable son 11.8 ng/ml, 82.9 ng/ml y 33.7 ng/ml, respectivamente.⁹⁰ Se determinó que el factor de acumulación medio del ABC (0-24h) era 1.24.¹¹³

Valerato de estradiol

Absorción

El valerato de estradiol es absorbido completamente después de la administración oral. La hidrólisis a estradiol y ácido valérico se produce durante la absorción por la mucosa intestinal o en el transcurso del primer paso hepático¹¹⁴. Esto da lugar a estradiol y a 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 en el Día 1.⁹⁰

La toma concomitante de alimentos no tiene efecto clínicamente relevante en la tasa ni en el grado de absorción de valerato de estradiol.⁹³



Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Metabolismo

El ácido valérico sufre un metabolismo muy rápido. Después de la administración por vía oral, aproximadamente el 3% de la dosis está biodisponible directamente como estradiol^{115,116}. El estradiol sufre un efecto de primer paso extenso y una parte considerable de la dosis administrada es ya metabolizada en la mucosa gastrointestinal. Junto con el metabolismo presistémico en el hígado, aproximadamente el 95 % de la dosis administrada por vía oral es metabolizada antes de entrar en la circulación sistémica. Los metabolitos principales son la estrona, el sulfato de estrona y el glucurónido de estrona¹¹⁷.

Distribución

En el suero, el 38% del estradiol se une a la SHBG, el 60% a la albúmina y del 2-3% circula en forma libre.¹¹⁷ El estradiol puede inducir ligeramente las concentraciones séricas de la SHBG de manera dosis-dependiente. En el día 21 del ciclo de tratamiento, la SHBG era de aproximadamente el 148% del valor inicial y disminuyó a aproximadamente el 141% del valor inicial el día 28 (fin de la fase de placebo).⁹⁰ Se determinó un volumen de distribución aparente de aproximadamente 1.2 l/kg después de la administración por vía intravenosa.¹¹⁷

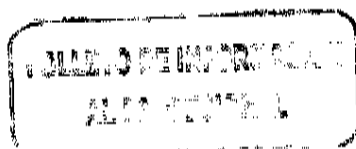
Eliminación

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.¹¹⁷

El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, siendo excretado en las heces aproximadamente el 10%.¹¹⁴

Condiciones de estado estable

La farmacocinética de estradiol no es influenciada por las concentraciones de SHBG. En las mujeres jóvenes, las concentraciones de estradiol determinadas en el plasma son una mezcla del estradiol endógeno y el estradiol generado por 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 estables las concentraciones mínimas de estradiol y oscilaban entre 28.7 pg/ml y 64.7 pg/ml.⁹⁰



Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 carcinogénico 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.¹¹⁸

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes¹⁻⁴

~~lactosa monohidrato~~
~~almidón de maíz~~
~~almidón de maíz pregelatinizado~~
~~povidona-25~~
~~estearato de magnesio~~
~~hipromelosa~~
~~macrogel 6-000~~
~~talco~~
~~dióxido de titanio (E171, C.I. 77891)~~
~~pigmento de óxido de hierro amarillo (E172, C.I. 77492)~~
~~pigmento de óxido de hierro rojo (E172, C.I. 77491)~~
(los autorizados en el registro sanitario)

6.2 Incompatibilidades

Ninguna





Ref. MT241971/10

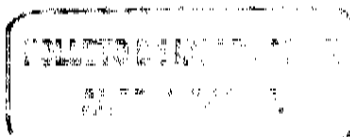
Req. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

REFERENCIAS

- ¹ Batch Formula No. A00308BF
- ² Batch Formula No. A00310BF
- ³ Batch Formula No. A15752BF
- ⁴ Batch Formula No. A00311BF
- ⁵ Report A29849/Protocol 308960
- ⁶ Report A42568/Protocol 308961
- ⁷ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;43-47
- ⁸ 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)
- 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;8
- ¹¹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;9
- ¹² 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
- ¹³ 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
- 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 Migraine
- 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 Parke S. Justification Document – Qlaira; Section « Undesirable effects », dated 12.2008, CCDS version 1.0 to 2.0
- ¹⁸ Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75: 344– 354. and Long-term Active Surveillance Study for Oral Contraceptives (LASS), 2nd update report based on study status of May 2009

26 de 32





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

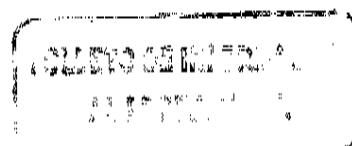
Ref. MT241971/10

Req. I.S.P. N° F-18201/10

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

- ¹⁹ Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet. 1999; 353: 1167-73.
- ²⁰ The US National Institute of Neurological Disorders and Stroke
- ²¹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Obesity
- ²² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Family history of thromboembolism
- ²³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Immobilization, surgery and trauma
- ²⁴ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Dyslipoproteinemia
- ²⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Hypertension
- ²⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Migraine
- ²⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Valvular heart disease and atrial fibrillation
- ²⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Valvular heart disease and atrial fibrillation
- ²⁹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;20
- ³⁰ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;21
- ³¹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;22
- ³² Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;24
- ³³ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;26
- ³⁴ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;27
- ³⁵ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;28
- ³⁶ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;33
- ³⁷ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;34
- ³⁸ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;34

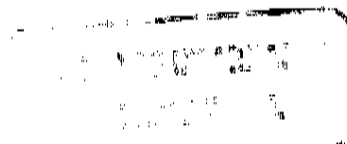
27 de 32





Ref. MT241971/10 **Req. I.S.P. N° F-18201/10**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ³⁹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;34
- ⁴⁰ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;35
- ⁴¹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;36
- ⁴² Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;37
- ⁴³ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;39
- ⁴⁴ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;39
- ⁴⁵ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;40
- combined oral contraceptives (COCs). 1998;41
- ⁴⁷ Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Mar;105(3):541-6
- ⁴⁸ Howen 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
- 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, biochemic⁵⁰ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on al, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep;106(3):546-50
- ⁵¹ Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Jul;25(1 Pt 2):155-61
- ⁵² Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001 Nov 12;161(20):2417-29
- ⁵³ 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
- ⁵⁴ 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
- ⁵⁵ 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
- ⁵⁶ Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. *Br J Dermatol.* 1986 Dec;115(6):731-4

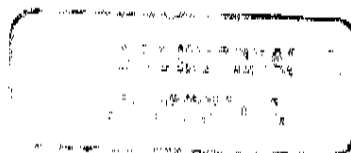




Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10 Req. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ⁵⁷ 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
- ⁵⁸ 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
- ⁵⁹ Andre C, Andre F, Veyscyre-Balter C, Rousset H. Oedeme angio-neurotique acquis induit par la contraception hormonale. *Presse Med* 2003;32:831-5
- ⁶⁰ Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology.* 2003;206(2):106-9
- ⁶¹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;41
- ⁶² Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;42
- ⁶³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.2 Medical examination/consultation
- ⁶⁴ Study 98102 and 304004
- ⁶⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.5 Interactions
- ⁶⁶ Clinical Study 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
- ⁶⁷ Clinical Research Report B482
- ⁶⁸ Clinical Research Report A00680
- ⁶⁹ 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
- ⁷⁰ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.5 Interactions
- ⁷¹ Lamictal Prescribing Information
- ⁷² Holdich T et al. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 1991;32, Suppl 1:96
- ⁷³ Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47:151-4.
- ⁷⁴ Sabers A, Öhman I et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels, *Neurology* 2003;61: 570-571



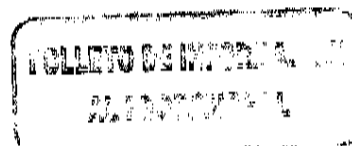


Ref. MT241971/10

Reg. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ⁷⁵ 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
- ⁷⁶ WHO Drug Information Vol 18, No.4, 2004;p 274
- ⁷⁷ Reimers A, Helde G et al. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentration. *Epilepsia* 2005;46(9):1414-1417
- ⁷⁸ 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
- ⁷⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.5 Laboratory tests
- ⁸⁰ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.6 Pregnancy
- ⁸¹ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;50
- ⁸² Parke S. Justification document Global Clinical Development: section 4.8 Undesirable effects update. CCDS 5.0 to 6.0 update, dated DD-MMM-YYYY.
- ⁸³ Breiffeld J. Justification document Global Pharmacovigilance : section 4.8 Undesirable effects update. CCDS 5.0 to 6.0 update, dated DD-MMM-YYYY.
- ⁸⁴ Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives (EURAS-OC) based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 75: 344-354, 2007.
- ⁸⁵ Heit J A et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population-based study. *Annals of Internal Medicine*:2005;143/10:697-708
- ⁸⁶ Expert Report: Justification of the Core Summary of Product Characteristics (SmPC) on combined oral contraceptives (COCs). 1998;52
- ⁸⁷ Clinical Research Report 301886
- ⁸⁸ 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
- ⁸⁹ 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
- ⁹⁰ 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
- ⁹¹ 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



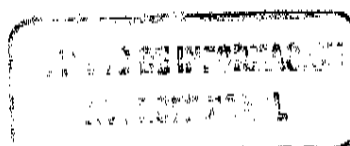


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ref. MT241971/10 Reg. I.S.P. N° F-18201/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

to duration of the menstrual cycle (dienogest tablets containing 1 mg) Study number IRT 92E33S .
Innothera Recherche, Arcueil, France, 8 December 1994

- ⁹² 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
- ⁹³ Clinical Research Report A29143 (study 304341)
- ⁹⁴ Blode H. Justification Document – Qlaira; Section « Pharmacokinetic properties », dated 12.2008, CCDS version 1.0 to 2.0
- ⁹⁵ Klinger G, Piater T, Jäger R et al. Non-protein bound dienogest in serum and salivary dienogest in women taking the oral contraceptives Certostal[®] and Valette[®]. *Pharmazie* 2001;56:325-328
- ⁹⁶ Clinical Research Report B478
- ⁹⁷ Clinical Research Report B451
- ⁹⁸ 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
- ⁹⁹ Nonclinical Research Report A00560: Kinetic experiments with M 18575, Absorption, distribution and excretion in rats and dogs, No. 2 of report, 30 March 1994
- ¹⁰⁰ 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
- ¹⁰¹ 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
- ¹⁰² Clinical Research Report B476 Biotransformation of STS 557 in man
- ¹⁰³ Clinical Research Report B478
- ¹⁰⁴ Clinical Research Report A00681: Phase I Clinical Study on MJR-35, (Single Dose Study)
- ¹⁰⁵ Nonclinical Research Report B455
- ¹⁰⁶ Nonclinical Research Report A00680
- ¹⁰⁷ 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
- ¹⁰⁸ 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
- ¹⁰⁹ 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
- ¹¹⁰ Nonclinical Research Report A01002: Kaufmann G. Binding affinities of dienogest, dienogest metabolites, and related compounds for steroid receptors. Jenapharm, Jena, Germany, 30 June 2000
- ¹¹¹ Nonclinical Research Report A01257: Obendorf M. Comparison of androgenic activities of dienogest, dienogest metabolites and related compounds by means of androgen receptor mediated





Ref. MT241971/10

Req. I.S.P. N° F-18201/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QLAIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

reporter gene activation in the human prostate cancer cell line PC3AR. Jenapharm, Jena, Germany, 22 August 2000

¹¹² Clinical Research Report B298

¹¹³ Clinical Research Report B276

¹¹⁴ Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982;4:315-324

¹¹⁵ Düsterberg B, Schmidt-Gollwitzer M, Hümpel M. Pharmacokinetics and Biotransformation of estradiol valerate in ovariectomized women. *Horm Res* 1985;21:145-154

¹¹⁶ 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

¹¹⁷ 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

¹¹⁸ 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

