FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qlaira comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada envase calendario contiene 28 comprimidos recubiertos con película, en el siguiente orden:
- 2 comprimidos de color amarillo oscuro. Cada comprimido contiene 3 mg de valerato de estradiol
- 5 comprimidos de color rojo intermedio. Cada comprimido contiene 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest
- 17 comprimidos de color amarillo claro. Cada comprimido contiene 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest
- 2 comprimidos de color rojo oscuro. Cada comprimido contiene 1 mg de valerato de estradiol
- 2 comprimidos blancos que no contienen sustancias activas.

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato (no más de 50 mg de lactosa por comprimido)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color amarillo oscuro, redondo, de caras biconvexas y marcado por un lado con las letras “DD” incluidas en un hexágono regular.

Comprimido recubierto con película de color rojo intermedio, redondo, de caras biconvexas y marcado por un lado con las letras “DJ” incluidas en un hexágono regular.

Comprimido recubierto con película de color amarillo claro, redondo, de caras biconvexas y marcado por un lado con las letras “DH” incluidas en un hexágono regular.

Comprimido recubierto con película de color rojo oscuro, redondo, de caras biconvexas y marcado por un lado con las letras “DN” incluidas en un hexágono regular.

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo, de caras biconvexas y marcado por un lado con las letras “DT” incluidas en un hexágono regular.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

Tratamiento del sangrado menstrual abundante en mujeres sin ninguna patología orgánica que desean anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Qlaira debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Qlaira con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral.

Posología

Cómo tomar Qlaira

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, cada día aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. La toma de comprimidos es continua. Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar el último comprimido del envase calendario anterior. La hemorragia por privación suele dar comienzo durante la toma de los últimos comprimidos del envase calendario y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase calendario. En algunas mujeres, la hemorragia empieza después de tomar los primeros comprimidos del nuevo envase calendario.

Cómo empezar con Qlaira

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de la hemorragia menstrual.

- Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC), anillo vaginal o parche transdérmico.

La mujer debe empezar a tomar Qlaira al día siguiente de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar a tomar Qlaira el día de la retirada.

- Para sustituir un método basado exclusivamente en gestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI).

La píldora de progestágenos solos se puede sustituir cualquier día. Si se trata de un implante o de un SLI, se sustituirá el mismo día de su retirada y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección. En todos estos casos se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera, durante los **9** primeros **días** de toma de comprimidos.

- Tras un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar a tomar Qlaira inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.
Se debe recomendar a la mujer que empiece a tomar Qlaira 21 a 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se aconsejará que adicionalmente utilice un método de barrera durante los **9** primeros **días** de toma de los comprimidos. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOC, o bien esperar a tener su primer periodo menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

El olvido de la toma de los comprimidos placebo (blancos) no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben ser desechados para evitar prolongar de forma no intencionada el intervalo entre la toma de comprimidos activos.

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

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

Si la mujer se retrasa **más de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, **incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez.** A continuación, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual.

Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado de tomar el comprimido (ver los detalles en el cuadro a continuación), deben utilizarse **medidas anticonceptivas de reserva** (por ejemplo, un método de barrera como el preservativo), según los siguientes principios:

<table>
<tr><th>DÍA</th><th>Color
Contenido en valerato de estradiol (VE)/dienogest (DNG)</th><th>Principios a seguir si se olvida la toma de <u>un</u> comprimido y han pasado más de 12 horas:</th></tr>
<tr><td>1-2</td><td>Comprimidos de color amarillo oscuro
(3,0 mg VE)</td><td rowspan="3">- Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el siguiente comprimido de la forma habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día).
- Continúe tomando los comprimidos de la forma habitual.
- Use un método anticonceptivo de reserva durante los 9 días siguientes.</td></tr>
<tr><td>3-7</td><td>Comprimidos de color rojo intermedio (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)</td></tr>
<tr><td>8-17</td><td>Comprimidos de color amarillo claro (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)</td></tr>
<tr><td>18-24</td><td>Comprimidos de color amarillo claro (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)</td><td>- Deseche el envase calendario actual y empiece inmediatamente con la primera píldora de un nuevo envase calendario.
- Continúe tomando los comprimidos de la forma habitual.
- Anticoncepción de reserva durante los 9 días siguientes.</td></tr>
<tr><td>25-26</td><td>Comprimidos de color rojo oscuro
(1,0 mg VE)</td><td>- Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el siguiente comprimido de la forma habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día).
- La anticoncepción de reserva no es necesaria.</td></tr>
</table>

27-28	**Comprimidos blancos** (placebo)	- Deseche el comprimido olvidado y continúe tomando los comprimidos de la forma habitual. - La anticoncepción de reserva no es necesaria.

No deben tomarse más de dos comprimidos por día.

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

Si la mujer ha olvidado tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación al final del envase calendario/ comienzo del nuevo envase calendario, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejo en las alteraciones gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se debe tomar el siguiente comprimido lo antes posible. Este comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual a la que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se exponen en la sección 4.2 “Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s correspondiente/s necesario/s de otro envase.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre el uso en adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

Qlaira no está indicado después de la menopausia

Pacientes con insuficiencia hepática

Qlaira está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves. Ver también sección 4.3.

Pacientes con insuficiencia renal

Qlaira no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AHC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
    - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).

    - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
    - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
    - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
    - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
    - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
    - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
    - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
    - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
        - diabetes mellitus con síntomas vasculares
        - hipertensión grave
        - dislipoproteinemia grave
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Procesesos malignos, conocidos o sospechosos dependientes de los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Qlaira.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Qlaira.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o TEA, se debe suspender el uso de AHC. En caso de iniciar un tratamiento anticoagulante, se deberá empezar un método de anticoncepción alternativo adecuado debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Las siguientes advertencias y precauciones proceden principalmente de los datos clínicos y epidemiológicos de los AOCs que contienen *etinilestradiol*.

- Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel,**

norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Los escasos datos existentes sugieren que Qlaira podría tener un riesgo de TEV del mismo nivel. La decisión de utilizar cualquier otro medicamento (como Qlaira) diferente de los que tienen el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 desarrollarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados de baja dosis (<50 μg etinilestradiol) han mostrado que de cada 10.000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán un TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6[1] mujeres desarrollarán TEV en un año.

La escasa evidencia de datos epidemiológicos sugiere que el riesgo de TEV con el uso de Qlaira podría estar al mismo nivel que el riesgo con otros AHC, incluidos los AHC que contienen levonorgestrel.

El número de TEVs por año con AHCs de dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Qlaira está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	**Comentario**
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

[1] Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

	Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo grave. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Qlaira.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o del pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.

- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Qlaira está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	**Comentario**
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser

	prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud del tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

- Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer de cérvix/de cuello de útero en usuarias de AOCs durante largos periodos de tiempo (> 5 años), sin embargo sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a los efectos de factores de confusión como la conducta sexual u otros como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOCs en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño 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 que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AOC en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial, en mujeres que toman AOCs y que presentan dolor intenso en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con las siguientes pautas combinadas de fármacos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver sección 4.5.

- Otras afecciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOCs.

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, son raros los aumentos con relevancia clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire el AOC y trate la hipertensión. Si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial, si se considera apropiado, puede reanudarse el uso del AOC.

Se ha notificado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, pero la evidencia de su asociación con los AOCs no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestática que apareció por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del AOC.

Aunque los AOCs pueden tener 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 (con < 0,05 mg de etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, especialmente durante la etapa inicial del uso de AOC.

Durante el uso de AOC se ha registrado un empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan

en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedente de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOC.

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo que se observarán cuidadosamente las pacientes con trastornos de la función cardiaca o renal. Se deberán observar de cerca a las pacientes con insuficiencia renal terminal ya que el nivel de estrógenos circulantes puede aumentar tras la administración de Qlaira.

Este medicamento contiene no más de 50 mg de lactosa por comprimido. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.**Exploración/ consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Qlaira, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Qlaira en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en concreto.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOCs puede disminuir, por ejemplo, en los siguientes casos: olvido en la toma de comprimidos activos (sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos (sección 4.2) o uso concomitante de medicamentos (sección 4.5).

Control del ciclo

Todos los AOCs pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o hemorragia intermenstruales), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de unos 3 ciclos.

Según los diarios de pacientes de un ensayo clínico comparativo, en cada ciclo, del 10 a 18% de las mujeres tratadas con Qlaira presentaron sangrado intermenstrual.

Las usuarias de Qlaira pueden experimentar amenorrea sin estar embarazadas. Según los diarios de pacientes, se produce amenorrea en aproximadamente el 15% de los ciclos.

Si Qlaira se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas de la sección 4.2., es improbable que la mujer esté embarazada. Si Qlaira no se ha tomado siguiendo estas indicaciones antes de producirse la primera falta de hemorragia por privación, o si falta la hemorragia por privación en dos ciclos consecutivos, se debe descartar un embarazo antes de continuar con el uso Qlaira.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones potenciales.
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Las siguientes interacciones han sido comunicadas a través de la literatura médica para los AOCs en general o fueron estudiadas en ensayos clínicos con Qlaira.

- **Efectos de otros medicamentos sobre Qlaira**

Las interacciones pueden producirse con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede resultar en un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y puede conducir a una hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción.

Conducta a seguir

La inducción enzimática se puede observar tras unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente al cabo de unas semanas. Después de suspender el tratamiento, la inducción enzimática puede mantenerse durante unas 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con fármacos inductores de enzimas deben usar temporalmente un método de barrera u otros métodos anticonceptivos además del AOC. El método de barrera se debe usar durante todo el tiempo de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si el tratamiento con el fármaco se extiende después de acabar los compridos activos del envase de AOC, se deben desechar los comprimidos de placebo y empezar seguidamente el siguiente envase de AOC.

Tratamiento a largo plazo

En mujeres tratadas a largo plazo con sustancias activas inductoras de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOCs (reducen la eficacia de los AOCs por inducción enzimática), por ejemplo:

Barbitúricos, carbamazepina fenitoína, primidona, rifampicina y los medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina, efavirenz, y, posiblemente también, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato, así como productos que contienen la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

En un estudio clínico la rifampicina, un potente inductor del citocromo P450 (CYP) 3A4, produjo disminuciones significativas de las concentraciones en estado estacionario y exposiciones sistémicas del dienogest y del estradiol. El AUC (0-24h) del dienogest y del estradiol en estado estacionario disminuyó un 83% y un 44% respectivamente.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos para el VIH/ VHC administrados de forma concomitante para identificar las interacciones potenciales y las correspondientes recomendaciones. En caso de duda, las mujeres tratadas con inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa deben utilizar un método anticonceptivo adicional de barrera.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los AOCs (inhibidores enzimáticos)

El dienogest es un sustrato de CYP3A4.

Se desconoce la relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos.

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, el progestágeno o ambos.

La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente del enzima CYP3A4, produjo un aumento del AUC (0-24h) en estado estacionario de 2,9 veces y 1,6 veces para dienogest y estradiol, respectivamente. La administración concomitante del inhibidor moderado eritromicina produjo un aumento del AUC (0-24h) en el estado estacionario para dienogest y estradiol de 1,6 y 1,3 veces, respectivamente.

- **Efectos de Qlaira sobre otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden influir en el metabolismo de otras sustancias activas. En consecuencia, los niveles plasmáticos y tisulares pueden aumentar (por ejemplo ciclosporina) o disminuir (por ejemplo lamotrigina).

La farmacocinética del nifedipino no se vio afectada por la administración concomitante de 2 mg de dienogest + 0,03 mg de etinilestradiol, lo que confirma los resultados de los estudios *in vitro* que indican que la inhibición de los enzimas CYP por Qlaira es poco probable a dosis terapéutica.

- **Otras interacciones**

Fármacos antivíricos de acción directa (AAD) y medicamentos que contienen etinilestradiol, como los AHC
Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC.

Fármacos antivíricos de acción directa (AAD) y medicamentos que contienen estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol

Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con las siguientes pautas combinadas de fármacos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (ver sección 4.4).

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lípido/lipidoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y fibrinolisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe usar Qlaira durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el uso de Qlaira, debe interrumpirse su administración. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos extensos con AOCs que contienen etinilestradiol no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres usuarias de AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOCs fueron tomados de forma inadvertida durante el embarazo. Los estudios con animales no indican un riesgo de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Qlaira (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOCs, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y cambiar su composición. Por consiguiente, en general no debe recomendarse el uso de AOC hasta que la madre haya cesado completamente la lactancia de su hijo. Pueden eliminarse por la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al lactante.

Fertilidad

Qlaira está indicado para la prevención del embarazo. Para más información sobre el retorno a la fertilidad, ver sección 5.1.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o para utilizar maquinaria en usuarias de AOCs.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Qlaira cuando se usa como anticonceptivo oral o en el tratamiento del sangrado menstrual abundante en mujeres sin ninguna patología orgánica que desean anticoncepción oral son: acné, molestias en las mamas, cefalea, sangrado intermenstrual, náuseas y aumento de peso.

Las reacciones adversas graves son el tromboembolismo arterial y venoso, que se tratan en la sección 4.4

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas mediante la clasificación de órganos y sistemas MedDRA (MedDRA SOCs). Se utiliza el término MedDRA más adecuado (versión 12.0) para describir una reacción adversa determinada. No se enumeran los sinónimos o enfermedades relacionadas, pero también deberán tenerse en cuenta. Las frecuencias están basadas en datos de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se registraron en 5 estudios clínicos de fase III (N=2.266 mujeres con riesgo de

embarazo, N=264 mujeres que sufren de hemorragia uterina disfuncional sin ninguna patología orgánica que desean anticoncepción oral) y se consideraron por lo menos posiblemente relacionadas causalmente con el uso de Qlaira. Todas las reacciones adversas enumeradas en la categoría “raras” se produjeron en 1 a 2 voluntarias, dando una frecuencia <0,1%.

N = 2.530 mujeres (100,0%)

Clasificación de órganos y sistemas	**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 Infección micótica vulvovaginal [1] Infección vaginal	Candidiasis Herpes bucal Enfermedad inflamatoria pélvica Supuesto síndrome de histoplasmosis ocular Tiña versicolor Infección del tracto urinario Vaginitis bacteriana
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Retención de líquidos Hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos		Depresión/Estado de ánimo depresivo Trastorno emocional [2] Insomnio Disminución de la libido [3] Trastorno mental Cambios del humor [4]	Agresión Ansiedad Disforia Aumento de la libido Nerviosismo Pesadillas Intranquilidad Trastorno del sueño Estrés
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea [5]	Mareo Migraña [6]	Disminución de la atención Parestesia Vértigo
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto Sequedad ocular Hinchazón ocular
Trastornos cardiacos			Infarto de miocardio Palpitaciones
Trastornos vasculares		Sofocos Hipertensión	Sangrado de venas varicosas Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA) Hipotensión Flebitis superficial Dolor venoso
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal [7] Náuseas	Diarrea Vómitos	Estreñimiento Sequedad bucal Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las enzimas hepáticas [8]	Hiperplasia nodular focal del hígado Colecistitis crónica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné [9]	Alopecia Hiperhidrosis Prurito [10] Exantema [11]	Reacción alérgica cutánea [12] Cloasma Dermatitis Hirsutismo Hipertricosis Neurodermatitis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes (≥ 1/100 a 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
			Trastorno de la pigmentación Seborrea Trastorno cutáneo [13]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Dolor de espalda Dolor en la mandíbula Sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios			Dolor en el tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea Molestias en las mamas [14] Dismenorrea Sangrado intermenstrual (Metrorragia) [15]	Aumento de tamaño de la mama [16] Masa mamaria Displasia cervical Metrorragia funcional Dispareunia Enfermedad fibroquística de la mama Menorragia Trastorno menstrual Quiste ovárico Dolor pélvico Síndrome premenstrual Leiomioma uterino Espasmo uterino Hemorragia uterina/vaginal incl. manchado [17] Secreción vaginal Sequedad vulvovaginal	Hemorragia por privación anormal Neoplasia benigna de mama Cáncer de mama in situ Quiste de mama Secreción mamaria Pólipo cervical Eritema cervical Sangrado coital Galactorrea Secreción genital Hipomenorrea Retraso de la menstruación Ruptura de quiste ovárico Olor vaginal Sensación de escozor vulvovaginal Molestias vulvovaginales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma Disnea Epistaxis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Irritabilidad Edema [18]	Dolor en el pecho Malestar Pirexia
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Disminución de peso Cambios en la presión arterial [19]	Frotis cervical anormal

[1] incluyendo candidiasis vulvovaginal e identificación de muestra fúngica cervical

[2] incluyendo llanto y labilidad afectiva

[3] incluyendo pérdida de libido

[4] incluyendo estado de ánimo alterado y cambios de humor

[5] incluyendo cefalea tensional y cefalea sinusal

[6] incluyendo migraña con aura y migraña sin aura

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[7] incluyendo distensión abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior
[8] incluyendo aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa y aumento de la gamma-
glutamiltransferasa
[9] incluyendo acné pustular
[10] incluyendo prurito generalizado y exantema prurítico
[11] incluyendo exantema macular
[12] incluyendo dermatitis alérgica y urticaria
[13] incluyendo tirantez cutánea
[14] incluyendo dolor mamario, molestias en las mamas, trastorno y dolor de pezones
[15] incluyendo menstruación irregular
[16] incluyendo hinchazón mamaria
[17] incluyendo hemorragia vaginal, hemorragia genital y hemorragia uterina
[18] incluyendo edema periférico
[19] incluyendo aumento de la presión arterial y descenso de la presión arterial

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.
La aparición de amenorrea y sangrado intermenstrual según los diarios de pacientes se resume en la sección 4.4 Control del ciclo.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves en las usuarias de AOCs, que se discuten en la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”:

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4;
- Tumores hepáticos;

Otras alteraciones

- Eritema nudoso, eritema multiforme;
- Secreción mamaria;
- Hipertensión
- Aparición o deterioro de cuadros en los que la asociación con un AOC no resulta concluyente: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, migraña, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática;
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema;
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden necesitar la suspensión de la toma de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad.
- Cloasma;
- Hipersensibilidad (incluidos síntomas como erupción, urticaria).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Interacciones

Se puede producir hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción como resultado de las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se han notificado efectos deletéreos graves por sobredosis. Los síntomas que pueden producirse en caso de tomar una sobredosis de los comprimidos activos son: náuseas, vómitos y, en las chicas jóvenes, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, preparados secuenciales

Código ATC: G03AB08

En estudios clínicos realizados con Qlaira en la Unión Europea y en EEUU/ Canada se calcularon los siguientes índices de Pearl:

Índice de Pearl (edad entre 18 y 50 años)
Fallo del método: 0,42 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 0,77)
Fallo del usuario + fallo del método: 0,79 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 1,23)

Índice de Pearl (edad entre 18 y 35 años)
Fallo del método: 0,51 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 0,97)
Fallo del usuario + fallo del método: 1,01 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 1,59)

El efecto anticonceptivo de los AOCs se basa en la interacción de diversos factores, de los que los más importantes son la inhibición de la ovulación, los cambios en la secreción cervical y los cambios en el endometrio.

En un estudio de inhibición de la ovulación durante 3 ciclos el tratamiento con Qlaira produjo la supresión del desarrollo folicular en la mayoría de las mujeres. La actividad ovárica volvió a los niveles previos al tratamiento durante el ciclo post-tratamiento.

Qlaira se dosifica mediante un régimen con una disminución gradual del estrógeno y un aumento del progestágeno que puede utilizarse para tratar el sangrado menstrual abundante en ausencia de una patología orgánica, síntomas a veces denominados hemorragia uterina disfuncional (HUD).

Se realizaron dos ensayos multicéntricos, a doble ciego y aleatorizados, de diseño similar, para evaluar la eficacia y la seguridad de Qlaira en mujeres con síntomas de HUD que deseaban anticoncepción oral. En total, 269 mujeres fueron aleatorizadas con Qlaira y 152 pacientes con placebo.

Después de 6 meses de tratamiento, la mediana de la pérdida sanguínea menstrual (PSM) disminuyó en un 88%, de 142 ml a 17 ml, en el grupo de Qlaira frente a un 24%, de 154 ml a 117 ml, en el grupo placebo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de 6 meses de tratamiento, la proporción de mujeres que se curaron por completo de cualquier síntoma de HUD fue del 29% en el grupo de Qlaira frente al 2% en el grupo placebo.

El estrógeno en Qlaira es el valerato de estradiol, un éster del 17ß-estradiol humano natural (1 mg de valerato de estradiol corresponde a 0,76 mg de 17β-estradiol). Este estrógeno es diferente de los estrógenos etinilestradiol o de su profármaco, el mestranol, que se usan en otros AOCs debido a la ausencia de un grupo etinilo en la posición 17α.

El dienogest es un derivado de la nortestosterona sin actividad androgénica sino antiandrogénica de aproximadamente una tercera parte de la actividad del acetato de ciproterona. El dienogest se une al receptor de la progesterona del útero humano con sólo el 10% de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su baja afinidad con el receptor de la progesterona, el dienogest tiene una fuerte actividad progestágena *in vivo*. El dienogest no tiene actividad androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide significativa *in vivo*.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial de un subgrupo de mujeres (n=218) después de 20 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

- **Dienogest**

Absorción

El dienogest se absorbe de forma rápida y prácticamente completa por vía oral. Una hora después de la administración oral de un comprimido de Qlaira que contiene 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 90,5 ng/ml. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 91%. La farmacocinética del dienogest es dosis-dependiente, dentro del intervalo de 1-8 mg.

La ingestión concomitante de alimentos no tiene ningún efecto clínico relevante sobre la velocidad y cantidad de dienogest que se absorbe.

Distribución

Una fracción relativamente alta del 10% de dienogest circulante está presente en forma libre, y aproximadamente el 90% se une de manera inespecífica a la albúmina. El dienogest no se une a las proteínas de transporte específicas SHBG y CBG. El volumen de distribución en estado estacionario ($V_{d,ss}$) del dienogest es de 46 litros después de la administración de 85 µg de ^{3}H-dienogest por vía intravenosa.

Biotransformación

El dienogest se metaboliza de forma casi completa por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación), mayoritariamente por el CYP3A4. Los metabolitos farmacológicamente inactivos se excretan rápidamente por lo que el dienogest corresponde a la fracción principal en el plasma, representando aproximadamente el 50% de los compuestos circulantes derivados del dienogest. Se calculó que el aclaramiento total después de la administración por vía intravenosa de ^{3}H-dienogest es de 5,1 l/h.

Eliminación

La semivida plasmática del dienogest es de aproximadamente 11 horas. El dienogest se metaboliza ampliamente, de forma que sólo un 1% se excreta inalterado. El cociente de excreción urinaria/ fecal es de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. Después de la administración por vía

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

oral, el 42% de la dosis se elimina en las primeras 24 horas, y el 63% en 6 días por excreción renal. Un 86% de la dosis se excreta por orina y heces después de 6 días.

Condiciones en estado estacionario

Los niveles de SHBG no afectan a la farmacocinética del dienogest. El estado estacionario se alcanza después de 3 días de la misma dosificación de 3 mg de dienogest combinado con 2 mg de valerato de estradiol. En el estado estacionario, la concentración sérica valle es de 11,8 ng/ml, la máxima es de 82,9 ng/ml, y el promedio es de 33,7 ng/ml. Se determinó que el factor de acumulación medio del AUC (0-24 h) es de 1,24.

- **Valerato de estradiol**

Absorción

Después de su administración por vía oral, la absorción del valerato de estradiol es completa. La hidrólisis en estradiol y ácido valérico se produce durante la absorción por la mucosa intestinal o en el transcurso del primer paso hepático. Esto da lugar a estradiol y a sus metabolitos estrona y estriol. Se alcanzan unas concentraciones sericas máximas de estradiol de 70,6 pg/ml entre 1,5 y 12 horas después de la ingestión única del comprimido que contiene 3 mg valerato de estradiol en el Día 1.

Biotransformación

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. El estradiol sufre un efecto de primer paso extenso y una parte considerable de la dosis administrada se metaboliza en la mucosa gastrointestinal. Junto con el metabolismo presistémico en el hígado, aproximadamente el 95% de la dosis administrada por vía oral se metaboliza antes de entrar en la circulación sistémica. Los principales metabolitos son la estrona, el sulfato de estrona y el glucurónido de estrona.

Distribución

En el suero, el 38% del estradiol se fija a la SHBG; el 60%, a la albúmina, y del 2 al 3% circula en forma libre. El estradiol puede inducir ligeramente las concentraciones séricas de la SHBG de manera dosis-dependiente. En el 21º día del ciclo de tratamiento, la SHBG era de aproximadamente el 148% del valor inicial, y disminuyó a aproximadamente el 141% del valor inicial al 28º día (fin de la fase de placebo). Se determinó un volumen de distribución aparente de aproximadamente 1,2 l/kg después de la administración por vía intravenosa.

Eliminación

La semivida plasmática del estradiol circulante es de aproximadamente 90 minutos. Sin embargo, después de la administración por vía oral, la situación es diferente. Debido a la gran cantidad de sulfatos y glucurónidos de estrógeno circulantes, y también a causa de la recirculación enterohepática, la semivida terminal del estradiol después de la administración por vía oral representa un parámetro compuesto que depende de todos estos procesos y está dentro del intervalo de 13 a 20 horas.
El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente por orina, y aproximadamente el 10% se excreta en las heces.

Condiciones en estado estacionario

Los niveles de SHBG afectan a la farmacocinética del estradiol. En las mujeres jóvenes, los niveles de estradiol determinados en el plasma consisten en una mezcla del estradiol endógeno y el estradiol generado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

por Qlaira. En la fase de tratamiento con 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, en estado estacionario la concentración serica máxima de estradiol es de 66,0 pg/ml, y el promedio es de 51,6 pg/ml. A lo largo del ciclo de 28 días se mantuvieron estables las concentraciones mínimas de estradiol, entre 28,7 pg/ml y 64,7 pg/ml.

Poblaciones especiales

No se ha investigado la farmacocinética de Qlaira en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Un estudio del potencial cancerígeno del dienogest en ratones y un estudio aún más limitado en ratas no mostraron un incremento de los tumores. Sin embargo, es bien sabido que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de algunos tejidos y tumores hormonodependientes debido a su acción hormonal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos con película activos	Comprimidos recubiertos con película de placebo (inactivos):
Núcleo del comprimido:	
Lactosa monohidrato	Lactosa monohidrato
Almidón de maíz	Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado	Povidona K25 (E1201)
Povidona K25 (E1201)	Estearato de magnesio (E572)
Estearato de magnesio (E572)	
Recubrimiento del comprimido:	
Hipromelosa tipo 2910 (E464)	Hipromelosa tipo 2910 (E464)
Macrogol 6000	Talco (E553b)
Talco (E553b)	Dióxido de titanio (E171)
Dióxido de titanio (E171)	
Óxido de hierro rojo (E172)	
y/o	
Óxido de hierro amarillo (E172)	

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC transparente / aluminio dentro de un envase calendario de cartón.

- Presentaciones

Tamaños de envase:

1 x 28 comprimidos recubiertos con película

3 x 28 comprimidos recubiertos con película

6 x 28 comprimidos recubiertos con película

Cada envase calendario (28 comprimidos recubiertos con película) contiene en el siguiente orden: 2 comprimidos de color amarillo oscuro, 5 comprimidos de color rojo intermedio, 17 comprimidos de color amarillo claro, 2 comprimidos de color rojo oscuro y 2 comprimidos blancos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3 - 5
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 70.367

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Enero 2009

Fecha de la última renovación: 03 Noviembre 2013.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios