

**Legemiddelanmeldelse:****Qlaira (østradiolvalerat/dienogest) – ny kombinasjons-p-pille****Legemiddelverkets sammenfatning:**

Qlaira (østradiolvalerat/dienogest) er en ny kombinasjons-p-pille der hormonmengden i den daglige pillen varierer i løpet av en 28-dagers periode (sekvenspreparat). Østradiolvalerat er en syntetisk forløper til naturlig østradiol, mens dienogest er en syntetisk etterligning av progesteron. Virkestoffene østradiolvalerat og dienogest er brukt i medisiner mot plager i overgangsalderen.

I utviklingen av kombinasjons-p-piller har man forsøkt å erstatte etinyløstradiol med naturlig østrogen eller forløpere til naturlig østrogen (som østradiolvalerat). Problemet med monofasiske varianter har vært manglende blødningskontroll. Dette er søkt løst ved det foreliggende sekvenspreparatet. Både beskyttelsen mot graviditet og sikkerheten ved bruk av Qlaira er tilsvarende eksisterende kombinasjons-p-piller som inneholder etinyløstradiol. Det er ikke vist at naturlig østradiol har kliniske fordeler fremfor det syntetiske etinyløstradiol. En ulempe ved Qlaira kan være at bruk av tilleggsprevensjon ved glemte pille varierer med stadium i syklus og kan være krevende å forholde seg til.

Sammenlignet med en monofasiske kombinasjons-p-pille (Miranova; 20µg etinyløstradiol/100µg levonorgestrel), ga Qlaira noe mer mellomblødninger. I løpet av en syklus kan 10 til 18 av 100 kvinner som bruker Qlaira, forvente mellomblødninger. Derimot var det noen færre kvinner som fikk bortfallsblødninger med Qlaira (ca 80 %) enn med Miranova (ca 90 %), og blødningsintensiteten var lavere. I ca 15 % av syklusene med Qlaira forekom det ingen bortfallsblødninger.

Beskyttelsen mot graviditet er undersøkt i tre studier fra 6 til 18 måneder med til sammen 2266 friske kvinner fra 18-50 år. Det er første gang kvinner over 36 år har deltatt i p-pillestudier. Kvinner med for eksempel fedme (KMI>30) eller hjertekarsykdom deltok ikke i studiene. Totalt oppsto 19 graviditeter. Ti av kvinnene ble gravide selv om Qlaira ble tatt riktig (ni av disse var under 35 år). For alle kvinnene fra 18 til 50 år var Pearl-indeks (PI) ved riktig bruk 0,42 (2394 kvinneår). For kvinner under 35 år var PI 0,51 (1770 kvinneår). Beskyttelsen mot graviditet i løpet av 1 år var 99,1 %. Dette er som for andre p-piller av kombinasjonstypen. Graviditet kan i sjeldne tilfeller oppstå selv om p-pillen brukes riktig

Den graviditetsbeskyttende effekten av p-piller – inkludert Qlaira - kan nedsettes ved samtidig bruk av enkelte andre medisiner (CYP3A4-indusere) – se preparatomtalen for detaljer.

P-piller skal gi god beskyttelse mot graviditet og ha lav risiko for bivirkninger. Bivirkninger av Qlaira er stort sett som for andre kombinasjons-p-piller. Vanlige bivirkninger er akne, magesmerter, hodepine, og mellomblødninger. Blodpropp er en sjelden, men alvorlig bivirkning.

Det er ikke vist at risikoen for blodpropp ved bruk av Qlaira er forskjellig fra risikoen ved bruk av andre kombinasjons-p-piller. Produsenten har tatt initiativ til en sikkerhetsstudie som skal overvåke tilfeller av blodpropp med Qlaira sammenlignet med andre kombinasjons-p-piller. Kohortstudien er prospektiv og vil inkludere 50 000 kvinner i USA og Europa. Brukerne av Qlaira vil følges opp i minst tre år.

Det er viktig at både brukere av p-piller og helsepersonell er oppmerksomme på tegn og symptom som kan tyde på blodpropp (se [P-piller og fare for blodpropp](#)).

Alle tilfeller av blodpropp i forbindelse med bruk av p-piller bør meldes til nærmeste regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Det minnes om meldeplikt for nye, uventede bivirkninger og for alvorlige bivirkninger.

Godkjent indikasjon (1): Oral antikonsepsjon**Dosering**

Tablettene skal tas hver dag til omtrent samme tid i 28 etterfølgende dager i den rekkefølgen som er angitt på blisterbrettet. For oppstart med Qlaira og råd om hva man skal gjøre om tablettene ikke tas til riktig tid, se preparatomtalen (1).

Klinisk effekt

I utviklingen av kombinasjons-p-piller har det vært forsøkt å erstatte etinyløstradiol med naturlig østrogen eller forløpere til naturlig østrogen (som østradiolvalerat). Problemet med monofasiske varianter har vært manglende blødningskontroll. Dette er søkt løst ved det foreliggende sekvenspreparatet. Østradiolvalerat (ØV) er en ester av naturlig 17beta-østradiol som spaltes til naturlig østradiol og valeriansyre. 2 mg ØV har omtrent tilsvarende effekt in vivo som 10-20 µg EØ. Dienogest er et nortestosteronderivat med lav affinitet til uterine progesteronreseptorer sammenlignet med progesteron, men med sterk progesteroneffekt in vivo.

Tabell 1: Hormoninnholdet i Qlaira varierer over faser i løpet av en 28-dagers syklus

Dag i syklus	Østradiolvalerat (mg)	Dienogest (mg)	Farge på tablett
1-2	3	0	Mørkegul
3-7	2	2	Mellomrød
8-24	2	3	Lysegul
25-26	1	0	Mørkerød
27-28	0	0	Hvit

Tre kliniske studier med til sammen 2266 kvinner i alderen 18-50 år ligger til grunn for godkjenningen av Qlaira (2):

Tabell 2: Kliniske studier med Qlaira

Studie	Design	Antall deltakere		Antall sykluser
		Qlaira	Miranova ^{a)}	
^{b)} A35644	Kontrollert, randomisert	399 (18-50 år) 199 (18-35 år) 200 (26-50 år)	399 (18-50 år) 201 (18-35 år) 198 (26-50 år)	7
^{b)} A39818	Åpen, ukontrollert	490 (18-35 år)	-	13
A35179	Åpen, ukontrollert	1377 (18-50 år) 998 (18-35 år) 379 (26-50 år)	-	20

^{a)} Loette 28 og Miranova (100µg levonorgestrel/20µg etinylestradiol) er ulike navn på samme produkt.

^{b)} Studiene hadde for få kvinner og for kort varighet til å beregne sikre Pearl-indeks. Data fra alle tre studier ble derfor slått sammen for å beregne statistisk sikre Pearl-indeks.

Bare friske, fertile kvinner over 18 år er blitt studert. Alle var blant annet undersøkt mht. celleprøver fra livmorhalsen minst 6 måneder før studiestart; det skulle ha gått minst tre sykluser etter fødsel, amming eller abort; ingen skulle ha hjertesykdom; røykere måtte ikke være eldre enn 30 år, og kroppsmasseindeks var maksimalt 30 kg/m². **Det primære endepunktet** for antikonsepsjonsmidler er **Pearl-indeks**¹. Pearl-indeksen er 1 dersom én av 100 kvinner som har brukt p-pillen i ett år blir gravid.

Retningslinjene for bruk av tilleggsprevensjon ved glemte pille, var i studiene omfattende og forskjellig fra det som nå blir angitt i preparatomtalen.

¹ **Pearl-indeks:** Antall graviditeter i studien dividert på eksponering i kvinneår x 100 (Ett kvinneår = 364 dager). Pearl-indeks beregnes på to måter: én som omfatter alle svangerskap oppstått i studiene, inkludert de som forårsakes pga. feil bruk av prevensjonsmidlet (**PI**), og én hvor det justeres for compliance og som da omfatter kun svangerskap oppstått på tross av riktig bruk av prevensjonsmidlet (**PIj**). Sykluser med bruk av tilleggsprevensjon (for eksempel pga. glemte pille) ble i tillegg ekskludert ved beregning av den justerte PI.

Den sammenlignende studien (A35644) var sentral mht evaluering av sykluskontroll² og blødningsmønster³. Bortfallsblødning var definert som blødning som startet etter siste dag med progesteroninntak (dag 24 for Qlaira og dag 21 for Miranova). Alle andre blødninger ble registrert som spor- eller mellomblødninger. Registreringen var basert på kvinnenes egne, daglige notater om eventuelle blødninger og intensiteten av dem.

Resultater:

Sykluskontroll og blødningsmønster I den sammenlignende studien ga Qlaira noe mer mellomblødninger, særlig i gruppen 18-35 år, enn Miranova. I løpet av en syklus hadde 10-18 % av kvinnene på Qlaira mellomblødninger. Derimot var det noen færre kvinner som fikk bortfallsblødninger med Qlaira (ca 80 %) enn med Miranova (ca 90 %), og blødningsintensiteten var lavere. I ca 15 % av syklusene med Qlaira forekom det ingen bortfallsblødninger.

Beskyttelsen mot graviditet:

Tabell 3: Pearl-indeks for Qlaira

Studier	Alder (år)	Inntak-1 ^a (dager)	Svangerskap	PI ^b	KI ₀ ^c	Inntak-2 ^d (dager)	Svangerskap	PI _j ^e	KI _j ^c
Alle tre studiene	18-35	653267	18	1,01	1,59	644328	9	0,51	0,97
	18-50	880950	19	0,79	1,23	871091	10	0,42	0,77

^a **Inntak-1:** Totalt antall dager kvinnene hadde tatt Qlaira ekskludert dager med bruk av tilleggsprevensjon. For å få eksponering i kvinneår, divideres dette tallet på 364 dager. ^b **PI:** Pearl-indeks basert på alle graviditeter oppstått; inkludert de forårsaket av feil bruk (f.eks. glemt p-pille) ^c **KI₀:** øvre del av tosidig 95 % konfidensintervall ^d **Inntak-2:** som inntak-1, men justert for compliance. ^e **PI_j:** justert Pearl-indeks: omfatter kun svangerskap oppstått selv om p-pillen er brukt riktig, dvs. ekskludert feil bruk.

Generelt betraktes prevensjonsmidler av steroidtypen å gi tilfredsstillende effekt dersom forskjellen mellom punkttestimatet PI (eller PI_j) og den øvre grensen av 95 % konfidensintervallet er under 1 (3). Separate analyser for aldersgruppen 35-50 år er ikke utført. Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mht. beskyttelse mot graviditet.

Beskyttelsen mot graviditet i løpet av 1 år ble beregnet til 99,1 % (95 % KI 0,47 – 1,74).

Sikkerhet og bivirkninger

Bivirkningsprofilen for Qlaira tilsvarende den som er kjent fra andre kombinasjons-p-piller. Hodepine, mellomblødninger og kvalme var hyppigst rapportert i studiene. Antall kvinner i studiene var for lavt til å se sjeldne bivirkninger som tromboser. Som for andre p-piller av kombinasjonstypen innebærer bruk av Qlaira tromboserisiko.

Det foreligger ikke kliniske data som tilsier at tromboserisikoen ved bruk av en p-pille med naturlig østradiol avviker fra den man ser ved bruk av p-piller med syntetiske etinyløstradiol. Produsenten har tatt initiativ til en ny sikkerhetsstudie mht. å overvåke tilfeller av tromboser med Qlaira sammenlignet med andre kombinasjons-p-piller. Kohortstudien er prospektiv og vil inkludere 50 000 kvinner i USA og Europa. Brukerne av Qlaira vil følges opp over minst tre år.

Som ved andre kombinasjons-p-piller kan også nedsatt effekt av Qlaira oppstå ved samtidig bruk av legemidler som fremmer CYP3A4-metabolismen (enzymindusere som karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt). Tilleggsprevensjon (barrieremetode) bør brukes under og inntil 14 dager etter behandling med slike legemidler. For rifampicin anbefales tilleggsprevensjon opptil 28 dager etter seponering.

Ved forskrivning må man ellers ta de samme forholdsreglene som ved andre kombinasjons-p-piller, se preparatomtalen for detaljer (1).

² **Sykluskontroll:** Lengde, intensitet og tidspunkt for månedlige bortfallsblødninger

³ **Blødningskontroll:** Antall dager med sporblødninger, samt antall sporblødninger per dag, samt lengde, intensitet og antall mellomblødninger

Farmakodynamikk og -kinetikk

De viktigste virkningsmekanismene til kombinasjons-p-piller er hemming av eggøsning, endringer i cervixsekretet og endometriet. Dienogest metaboliseres nesten fullstendig og hovedsakelig via CYP3A4. Halveringstiden er 11 timer. Østradiolvalerat spaltes raskt til østradiol og dets metabolittene østron og østriol. Halveringstiden for østradiol varierer mellom 13 og 20 timer. Se preparatomtalen for detaljer (1).

Legemiddelfakta

ATC-kode: G03AB Progestogener og østrogener, sekvenspreparater

Virkestoff: Dienogest og østradiolvalerat

Legemiddelformer og styrker: Filmbrasjerte tabletter, østradiolvalerat /dienogest.

Pakningsstørrelse: 28 tbl., 3 x 28 tbl., 6 x 28 tbl.

Legemiddelfirma: Bayer AB

Pris: 3 x 28 tbl. Kr 351

Pris for kombinasjons-p-piller i Norge:

ATC-gruppe	Virkestoff (østrogen/gestagen)	Preparat navn	Styrke (mg) (østrogen/gestagen)	Pakningsstørrelse	Pris i kr for 3 måneder	Refusjon
G03A A12	etinyløstradiol/ drospirenon	Yaz	0,02/3	3x28	Ikke søkt pris	For kvinner f.o.m. 16 år t.o.m. 19 år gis det bidrag på maksimalt kr. 100 for hver tredje måneds ekspedisjon til prevensjon som rekvireres av lege, helsesøster eller jordmor .
		Yasminelle 28		3x28	255,20	
		Yasminelle		3x21	252,30	
		Yasmin 28	0,03/3	3x28	229,00	
		Yasmin	3x21	218,10		
G03A A09	etinyløstradiol/ desogestrel	Mercilon 28	0,02/0,15	3x28	100,00	
		Marvelon 28	0,03/0,15	3x28	147,30	
		Marvelon		3x21	123,60	
G03A A07	etinyløstradiol/ levonorgestrel	Loette 28	0,02/0,10	3x28	229,10	
		Microgynon	0,03/0,15	3x21	79,40	
G03A A13	etinyløstradiol/ norelgestromin	EVRA (depotplaster)	0,6/6	9stk.	272,80	
G03A B04	etinyløstradiol/ noretisteron	Synfase	0,035/0,5 og 0,035/1,0	3x21	78,70	
				3x28	78,70	
G03A B	østradiolvalerat/ dienogest	Qlaira	3/0, 2/2, 2/3, 1/0	3x28	351,00	

Dokumentasjonsgrunnlag

Sammenfatningen er basert på dokumentasjon fra gjensidig anerkjennelsesprosedyre (Mutual Recognition Procedure, MRP) /desentralisert prosedyre (Decentralised Procedure, DP) i EU.

Litteratur

1. Søk i [database](#) for preparatomtale (SPC) for Qlaira
2. [Offentlig utredningsrapport for Qlaira, 2009](#)
3. [Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women, London 2005, EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1.](#)

Kontaktperson

Edel.Holene@legemiddelverket.no

Seniorrådgiver, dr. scient

Avd. legemiddelinformasjon