

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kelzy PR, 2 mg + 0,02 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Białe tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Każda tabletkę zawiera 2 mg dienogestu i 0,02 mg etynyloestradiolu.

Zielone tabletki placebo: Tabletkę nie zawiera żadnej substancji czynnej.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę o przedłużonym uwalnianiu zawierająca substancje czynne, zawiera 19 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda zielona tabletkę powlekana placebo zawiera 56 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę o przedłużonym uwalnianiu

Tabletkę zawierająca substancje czynne to biała, okrągła tabletkę o średnicy około 5 mm.

Tabletkę placebo to zielona, okrągła tabletkę o średnicy około 5 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Doustna antykoncepcja hormonalna
- Leczenie hirsutyizmu u kobiet z zespołem policystycznych jajników (ang. polycystic ovary syndrome, PCOS).

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Kelzy PR powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE) oraz ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Kelzy PR, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (ang. *combined hormonal contraceptives*, CHCs) (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

##### Dawkowanie

Tabletkę należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przyjmowanie tabletek odbywa się

w sposób ciągły. Przez 24 kolejne dni należy przyjmować jedną białą tabletkę na dobę, następnie przez 4 kolejne dni należy przyjmować jedną zieloną tabletkę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dniu od rozpoczęcia stosowania zielonych tabletek placebo (ostatni rząd tabletek) i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego opakowania.

Leczenie hirsutyzmu należy oceniać okresowo w odstępach co 6–12 miesięcy, w celu weryfikacji zasadności jego kontynuacji, a w przypadku braku poprawy, należy je przerwać.

### **Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR w antykoncepcji hormonalnej**

- Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu:  
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu naturalnego cyklu miesięczkowego kobiety (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Jeżeli przyjmowanie tabletek rozpoczęto w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego, przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji (metody mechaniczne).
- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny):  
Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki (tabletki zawierającej substancje czynne) poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu typowej przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku, kiedy pacjentka stosowała system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR należy rozpocząć najlepiej w dniu usunięcia systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego, ale najpóźniej w chwili, gdy miały być one ponownie założone.
- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (doustna antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen, implanty, wstrzyknięcia) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (ang. *intrauterine system*, IUS):  
Kobieta przyjmująca doustną antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen może przejść na stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu leczniczego stosowanego we wstrzyknięciach, w dniu, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie), jednak we wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowej, mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek produktu leczniczego Kelzy PR.
- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży:  
Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.
- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:  
Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek, należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej, mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku płciowego przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

### **Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR w leczeniu hirsutyzmu u kobiet z zespołem policystycznych jajników**

Leczenia hirsutyzmu u kobiet z PCOS można rozpocząć w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego. Jeżeli celem jest antykoncepcja hormonalna, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie „Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR w antykoncepcji hormonalnej”.

### **Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek stosowanych w antykoncepcji hormonalnej**

Jeśli pominięto białe tabletki, szczególnie, gdy pominięto tabletki znajdujące się na początku opakowania, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia białej tabletki zawierającej substancje czynne upłynęło **mniej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia którejkolwiek białej tabletki zawierającej substancje czynne upłynęło **więcej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona.

W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Zalecana przerwa, podczas której przyjmuje się tabletki niezawierające hormonów, wynosi 4 dni, przy czym nie należy przerywać przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne na dłużej niż 4 dni.
2. Do odpowiedniego zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej konieczny jest 7-dniowy nieprzerwany okres przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne.

Biorąc pod uwagę przedstawione informacje, w codziennej praktyce lekarskiej można udzielić następujących informacji:

- **Dzień 1.-7.**

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto, przez 7 kolejnych dni przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku płciowego, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im mniej czasu pozostało do okresu przyjmowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- **Dzień 8.-14.**

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcji. Jednak, jeśli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 kolejnych dni przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- **Dzień 15.-24.**

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżający się okres przyjmowania tabletek placebo. Jednak, dostosowując odpowiednio schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch poniższych opcji powoduje, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. W przeciwnym razie, należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z dwóch wymienionych opcji oraz, że przez 7 kolejnych dni przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko, jak to możliwe, nawet, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze, aż do wykorzystania białych tabletek zawierających substancje czynne. Należy wyrzucić 4 zielone tabletki placebo z ostatniego rzędu blistra. Należy

od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistera. Do czasu wykorzystania wszystkich białych tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach w czasie stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne, może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.

2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne z obecnie stosowanego opakowania. Należy wówczas przyjmować zielone tabletki z ostatniego rzędu blistera przez okres do 4 dni, wliczając te dni, w których pominięto tabletki, a następnie rozpocząć nowe opakowanie.

Jeśli pacjentka pominęła kilka tabletek, a podczas okresu przyjmowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Błędy w przyjęciu jednej lub więcej zielonych tabletek nie wiążą się z żadnymi konsekwencjami, pod warunkiem, że przerwa pomiędzy przyjęciem ostatniej białej tabletki z bieżącego opakowania, a pierwszą białą tabletką z kolejnego opakowania nie przekracza czterech dni. Pominięte tabletki placebo należy wyrzucić, aby uniknąć przerwy w przyjmowaniu hormonów dłuższej niż 4 dni.

### **Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek w leczeniu hirsutyzmu u kobiet z zespołem policystycznych jajników**

W przypadku pominięcia dawek produktu leczniczego, skuteczność leczenia hirsutyzmu może ulec zmniejszeniu. W razie pominięcia jednej lub większej liczby tabletek, kobieta powinna przyjąć tylko jedną tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o jej pominięciu, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek kolejnego dnia o stałej porze.

Błędy w przyjęciu jednej lub więcej zielonych tabletek nie wiążą się z żadnymi konsekwencjami, pod warunkiem, że przerwa pomiędzy przyjęciem ostatniej białej tabletki z bieżącego opakowania, a pierwszą białą tabletką z kolejnego opakowania nie jest dłuższa niż cztery dni.

Jeśli celem jest również antykoncepcja hormonalna, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek stosowanych w antykoncepcji hormonalnej”.

### **Postępowanie w przypadku zaburzeń żołądka i jelit**

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty, biegunka) wchłanianie może nie być całkowite. Jeśli produkt leczniczy Kelzy PR jest stosowany w antykoncepcji hormonalnej, należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu białej tabletki zawierającej substancje czynne wystąpiły wymioty, należy możliwie jak najszybciej przyjąć kolejną (dodatkową) tabletkę, niezależnie od wskazania do stosowania. Dodatkową białą tabletkę zawierającą substancje czynne należy przyjąć w miarę możliwości przed upływem 24 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upłynie ponad 24 godziny, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawki, przedstawione w punkcie 4.2 „*Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek*”, niezależnie od wskazania do stosowania. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (dodatkowe) białą tabletkę (tabletki) zawierającą substancje czynne z nowego opakowania.

### **Jak opóźnić krwawienie z odstawienia**

W celu opóźnienia dnia wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR z następnego opakowania, bez przyjmowania zielonych tabletek placebo z bieżącego opakowania. Przyjmowanie tabletek może trwać według potrzeby nawet do zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. W czasie przyjmowania tabletek z drugiego opakowania może wystąpić krwawienie lub plamienie międzymiesiączkowe. Regularne przyjmowanie

produktu leczniczego Kelzy PR należy wznowić po okresie normalnej 4-dniowej przerwy w trakcie, której przyjmowane są tabletki placebo.

W celu zmiany dnia wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie fazy przyjmowania zielonych tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może dojść do krwawienia i plamienia międzymiesiączkowego (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

### **Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji**

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Kelzy PR jest tylko wskazany po rozpoczęciu miesiączkowania (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Kelzy PR nie jest wskazany u kobiet po menopauzie.

#### *Pacjentki z niewydolnością wątroby*

Produkt leczniczy Kelzy PR jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Pacjentki z niewydolnością nerek*

Dla produktu leczniczego Kelzy PR nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentek z niewydolnością nerek. Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany leczenia w tej grupie pacjentek.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego.

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE)
  - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa czynna (leczone przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT), zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*, PE));
  - znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C*, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S;
  - rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4);
  - wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4);
- występowanie lub ryzyko tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *arterial thromboembolism*, ATE)
  - tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa – występująca obecnie lub w przeszłości (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa);
  - choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. *transient ischaemic attack*, TIA);
  - stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczej choroby

- zakrzepowo-zatorowej np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy);
- migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie;
- wysokie ryzyko rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
  - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
  - ciężkie nadciśnienie tętnicze
  - ciężka dyslipoproteinemia;
- czynna lub przebyta ciężka choroba wątroby do momentu powrotu wyników badań czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości;
- czynne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe);
- wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia złośliwych nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotwory narządów płciowych lub piersi);
- krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z paritaprewirem i rytonawirem, z produktami leczniczymi zawierającymi dazabuwir, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Kelzy PR.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Kelzy PR.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, należy przerwać stosowanie złożonych środków antykoncepcyjnych. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego, należy zastosować odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji, ze względu na działanie teratogenne przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (kumaryny).

##### Zaburzenia krążenia

##### **Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)**

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów leczniczych zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Inne złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym produkt leczniczy Kelzy PR, mogą mieć nawet nieco większy poziom ryzyka. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem Kelzy PR, oraz jak jej obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko jak również, że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jednakże, ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

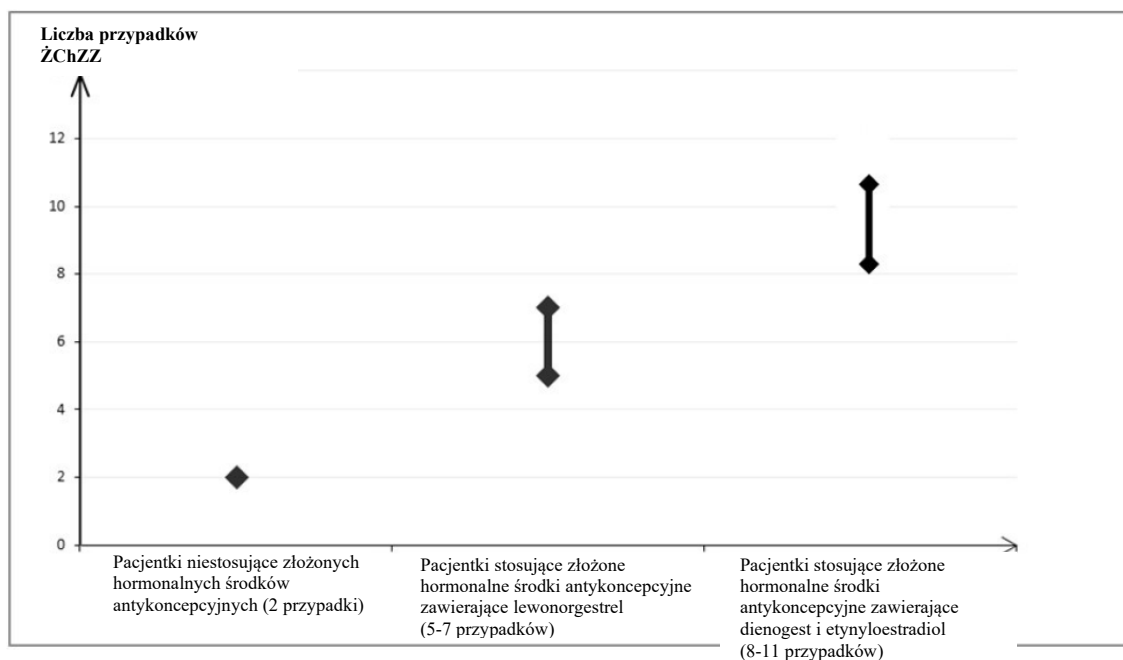
Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel, u około 6<sup>1</sup> kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się<sup>2</sup>, że spośród 10 000 kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dienogest i etynyloestradiol (2 mg + 0,03 mg) u 8 do 11 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Powyższa liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

### Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej na 10 000 kobiet w okresie roku



U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

### Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

<sup>1</sup> Środek przedziału z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, na podstawie ryzyka względnego wynoszącego około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

<sup>2</sup> Na podstawie danych z metaanalizy szacuje się, że ryzyko ŻChZZ u pacjentek stosujących 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu jest nieznacznie większe w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (współczynnik ryzyka 1,57 przy ryzyku w zakresie od 1,07 do 2,30).

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco zwiększyć się w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz Tabela 1).

Stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylniej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela 1: Czynniki ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI - powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz  Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W tych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Kelzy PR nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie wiek powyżej 35 lat.

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży, a w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

### **Objawy żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia wymienionych objawów należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk jednej nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;

- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększoną temperaturę w zmienionej chorobowo nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

### **Ryzyko tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijający napad niedokrwieny, udar mózgu). Przypadki tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

### **Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Ryzyko wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz Tabela 2). Stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela 2: Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek	Szczególnie wiek powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI - powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.

Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń.	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

### **Objawy tętnicznej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia wymienionych objawów należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrtwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowy charakter objawów sugeruje, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. *Transient Ischaemic Attack*, TIA).

Objawy zawału serca (ang. *Myocardial Infarction*, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

### **Inne czynniki wpływające na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych**

Należy mieć na uwadze, że u kobiet z PCOS częściej występują czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takie jak otyłość, insulinooporność, dyslipidemia czy zwiększone ryzyko początkowe żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.

### **Nowotwory**

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, jednak wiele kontrowersji nadal wywołuje kwestia, do jakiego stopnia wpływ na wielkość tego ryzyka wywierają np. zachowania seksualne lub inne czynniki, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR = 1,24) zachorowania na raka piersi u kobiet aktualnie przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko zanika stopniowo w ciągu 10 lat od odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obecnie lub w przeszłości jest niewielka w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko występowania raka piersi może być związane z jego wcześniejszym wykrywaniem u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznym skutkiem działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub jednoczesnym wpływem tych czynników. U kobiet, które stosowały złożone doustne leki antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów leczniczych.

W rzadkich przypadkach w czasie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano występowanie łagodnych lub jeszcze rzadziej złośliwych guzów wątroby. W pojedynczych przypadkach guzy te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej ostrego bólu w obrębie nadbrzusza, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia do jamy brzusznej, należy rozważyć możliwość rozpoznania guza wątroby.

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

#### Inne stany

U kobiet z hipertriglicydemią lub z dodatnim wywiadem rodzinnym, podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może występować zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne stwierdzano nieznaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Jednak, jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego wystąpi utrwalone, znaczące nadciśnienie tętnicze, lekarz powinien rozważyć odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeśli w wyniku tego leczenia wartości ciśnienia tętniczego krwi powrócą do normy, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych oraz w czasie ciąży zgłaszano występowanie lub nasilanie się następujących stanów: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą, nie dowiedziono jednak ich bezspornego związku z przyjmowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy. W przypadku powtórnego wystąpienia żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy wystąpiła w czasie ciąży lub podczas poprzedniego stosowania steroidowych hormonów płciowych, należy przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany sposobu leczenia kobiet z cukrzycą przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak, należy uważnie kontrolować kobiety z cukrzycą.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być związane z występowaniem choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w okresie przyjmowania tego produktu leczniczego.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

#### Wymagane badania lub konsultacja lekarska

Przed przyjęciem produktu leczniczego Kelzy PR po raz pierwszy lub po przerwie w jego stosowaniu, należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i wykluczyć ciążę. Należy przeprowadzić pomiar ciśnienia tętniczego krwi i badanie lekarskie w kierunku wykluczenia chorób stanowiących przeciwwskazania do stosowania (patrz punkt 4.3) lub ostrzeżenia dotyczące stosowania (patrz punkt 4.4). W przypadku stosowania tego produktu leczniczego w leczeniu hirsutyzmu, należy przeprowadzić diagnostykę różnicową w celu wykluczenia innych chorób, przebiegających z hiperandrogenizmem. Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Kelzy PR w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, a także na objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Lekarz powinien poinformować pacjentkę, aby dokładnie zapoznała się z treścią ulotki i stosowała się do podanych w niej zaleceń. Częstość i zakres badań należy ustalić na podstawie obowiązującej praktyki i dostosować indywidualnie do każdej pacjentki.

Należy poinformować pacjentkę, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed infekcją wirusem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

#### Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność działania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2.4), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) lub podczas jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

#### Kontrola cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego też, ocena wszelkich nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po okresie adaptacji, wynoszącym około trzy cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka może obejmować wyłyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przyjmowania tabletek placebo. Jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne przyjmowano zgodnie ze wskazówkami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie doszło do przyjęcia produktu leczniczego zgodnie z tymi wskazówkami przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub gdy krwawienie z odstawienia nie wystąpiło dwukrotnie, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Z dzienników leczenia kobiet uczestniczących w badaniach klinicznych wynika, że odsetek kobiet stosujących produkt leczniczy Kelzy PR, u których wystąpiło nieplanowane krwawienie w cyklach 2.-6. wynosił 50,5% w każdym cyklu. Odsetek kobiet stosujących produkt leczniczy Kelzy PR, u których wystąpiło nieplanowane krwawienie w cyklach 2.-9. wynosił 41,7% w każdym cyklu.

Odsetek kobiet, które przerwały udział w badaniu III fazy LPRI424-301 i 302, które przeprowadzono na obszarze Unii Europejskiej, z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z krwawieniem wynosił 1,7%.

Odsetek pacjentek z przedłużonym krwawieniem (>10 kolejnych dni) stosujących produkt leczniczy Kelzy PR wynosił 5,6% w cyklach 2.-9.

U kobiet stosujących produkt leczniczy Kelzy PR może nie wystąpić miesiączka, pomimo że nie są one w ciąży. Z dzienników leczenia pacjentek uczestniczących w porównawczym badaniu klinicznym wynika, że brak miesiączki występował u około 10,5% pacjentek w cyklach 2.-9.

#### **Produkt leczniczy Kelzy PR zawiera laktozę**

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

##### Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Kelzy PR

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

##### Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

##### Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy wątrobowe powinny tymczasowo stosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji lub inną metodę antykoncepcji.

Mechaniczna metoda antykoncepcji musi być stosowana podczas całego okresu leczenia skojarzonego oraz przez 28 dni po jego zakończeniu. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż do zakończenia przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania doustnego złożonego środka antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

##### Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

*Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów), np.:*

Barbiturany, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, prawdopodobnie również okskarbamazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

*Substancje wywierające różny wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych*

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV/HCV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń obu produktów leczniczych, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też, należy zapoznać się informacją o jednocześnie przepisywanych produktach leczniczych przeciwko HIV/HCV w celu zidentyfikowania możliwych interakcji i odpowiednich zaleceń.

W przypadku wątpliwości, kobiety, podczas leczenia inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

#### *Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)*

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4. Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów nie jest znane. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć stężenie w osoczu estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji.

Wykazano, że dawki etorykoksybu wynoszące od 60 do 120 mg na dobę powodują odpowiednio 1,4- do 1,6-krotne zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu krwi w przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

#### Wpływ produktu Kelzy PR na inne produkty lecznicze

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. W związku z tym, stężenia w osoczu i tkankach mogą zwiększać się (np. cyklosporyna) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów dla CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem i produktami leczniczymi zawierającymi dazabuwir z rybawiryną lub bez niej, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad 5 razy większych niż górna granica normy, występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego kobiety przyjmujące produkt leczniczy Kelzy PR muszą zastosować alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi te połączenia substancji przeciwwirusowych. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą tych połączeń przeciwwirusowych.

#### Inne formy interakcji

##### Badania laboratoryjne

Przyjmowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Produkt leczniczy Kelzy PR nie jest wskazany do stosowania w czasie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Kelzy PR, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego u dzieci kobiet, które nieumyślnie stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne w ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Tym niemniej, powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Kelzy PR, należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko. Dlatego, na ogół nie należy stosować produktu leczniczego Kelzy PR do czasu odstawienia dziecka od piersi.

### Płodność

Produkt leczniczy Kelzy PR jest wskazany w celu zapobiegania ciąży. W celu uzyskania informacji dotyczących powrotu płodności, patrz punkt 5.1.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych (z udziałem 1953 kobiet), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego 2 mg dienogestu i 0,02 mg etynyloestradiolu było krwawienie międzymiesiączkowe (8,9%), dyskomfort w obrębie piersi (4,5%) i ból głowy (4,2%).

Często występującym działaniem niepożądanym, zgłaszanym w badaniach klinicznych były zmiany w charakterystyce krwawień (patrz punkt 5.1).

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (MedDRA SOC). Częstość występowania oszacowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych. Wymieniono wszystkie działania niepożądane, które zgłoszono w badaniach klinicznych produktu leczniczego zawierającego 2 mg dienogestu i 0,02 mg etynyloestradiolu. Wszystkie działania niepożądane, wymienione w kategorii „rzadko” wystąpiły tylko jeden raz (u 1 ochotnika), co odpowiada częstości <0,1%.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w oparciu o następujące kategorie: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie pochwy <sup>1</sup>	Zakażenie dróg moczowych <sup>2</sup>	Opryszczka narządów płciowych Zapalenie błony bębenkowej.	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Gruczolakowłókniak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego				Nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zaburzenia apetytu <sup>3</sup> Zatrzymanie płynów Hiperglikemia Insulinooporność	Dyslipidemia	
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia libido <sup>4</sup> Zaburzenia nastroju <sup>5</sup>	Niepokój <sup>6</sup> Depresja Zaburzenia snu <sup>7</sup> Zaburzenie psychiczne <sup>8</sup>		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy <sup>9</sup>	Migrena <sup>10</sup> Zawroty głowy	Zaburzenia smaku Niedoczulica Parestezje	
Zaburzenia oka			Świąd oczu Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyńiowe		Zdarzenia zakrzepowe <sup>11</sup> Nadciśnienie tętnicze Uderzenie gorąca	Wahania ciśnienia tętniczego krwi Krwiak Pajęczki żyłne Żylaki	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Ból brzucha <sup>12</sup>	Wymioty Biegunka Wzdęcia z oddawaniem gazów Rozdęcie brzucha	Zaparcia Niestrawność Choroba refluksowa przełyku Przeczulica zębów	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Nadmierne wypadanie włosów (łysienie) Świąd Zapalenie skóry <sup>13</sup> Nadmierne pocenie się <sup>14</sup>	Ostuda Pokrzywka	

		Wysypka <sup>15</sup> Suchość skóry Zaburzenia skóry <sup>16</sup>		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn	Ból stawów	
Zaburzenia nerek i układu moczowego			Krwiomocz Leukocyturia	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie międzymięśniaczkowe <sup>17</sup> Dyskomfort w obrębie piersi <sup>18</sup> Bolesne miesiączkowanie <sup>19</sup>	Brak miesiączki Zaburzenia miesiączkowania <sup>20</sup> Krwotok z pochwy <sup>21</sup> Torbiel jajnika Suchość sromu i pochwy Ból miednicy <sup>22</sup> Świąd sromu i pochwy Dysplazja szyjki macicy Ból podczas stosunku płciowego Wydzielina z pochwy Zapalenie sromu i pochwy	Hiperplazja endometrium Uczucie dyskomfortu w obrębie narządów płciowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie <sup>23</sup> Obrzęk <sup>24</sup> Obrzęki obwodowe	Uczucie dyskomfortu Ospałość Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała <sup>25</sup> Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych <sup>26</sup> Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi	Zwiększenie stężenia D-dimeru fibryny we krwi Nieprawidłowe ciśnienie krwi	

\*Działania niepożądane odnotowane tylko w badaniu dotyczącym leczenia hirsutyzmu u kobiet z PCOS

1. W tym zakażenia grzybicze sromu i pochwy, kandydoza pochwy i bakteryjne zapalenie pochwy
2. W tym bakteriuria
3. W tym zmniejszenie i zwiększenie apetytu
4. W tym utrata libido i awersja seksualna
5. W tym wahania nastroju, zmiany nastroju, nastrój depresyjny, drażliwość, niestabilność emocjonalna, zaburzenia afektywne, zmęczenie i apatia.
6. W tym zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, dysforia i napięcie
7. W tym bezsenność i senność
8. W tym zaburzenia umysłowe, zaburzenie osobowości typu borderline i atak paniki
9. W tym napięciowy ból głowy
10. W tym migrena z aurą
11. W tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żylna i zatorowość płucna
12. W tym ból w dolnej lub w górnej części brzucha
13. W tym atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i zapalenie skóry wokół ust
14. W tym nocne poty
15. W tym wysypka plamista
16. W tym teleangiektazje\*
17. W tym krwotok i krwawienia z pochwy
18. W tym ból piersi, obrzęk piersi, powiększenie piersi i tkliwość piersi

19. W tym ból przedmiesiączkowy
20. W tym skąpe miesiączki, nieregularne miesiączki, krwotoki miesiączkowe, nadmierne, częste miesiączki
21. W tym obfite krwawienia miesiączkowe
22. W tym ból przydatków macicy i skurcz macicy\*
23. W tym astenia
24. W tym obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony i obrzęk
25. W tym otyłość
26. W tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności GGTP

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększenie ryzyka wystąpienia tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, przemijających napadów niedokrwienia mózgu, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Zagadnienie to omówiono dokładniej w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4:

#### Nowotwory

- W grupie kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nieznacznie częściej rozpoznaje się raka piersi. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, dodatkowe ryzyko jest niewielkie w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany.
- Nowotwory wątroby.
- Rak szyjki macicy.

#### Inne stany

- Kobiety z hipertriglicydemią (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych).
- Nadciśnienie tętnicze.
- Choroby, których wystąpienie lub nasilenie w związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczne: żółtaczka cholestatyczna, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu na skutek otosklerozy.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na insulinooporność.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Ostuda.

#### Interakcje

Krwawienie międzymiesiączkowe i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z doustnymi złożonymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność po podaniu doustnym etynyloestradiolu i dienogestu jest bardzo mała. Na przykład, w przypadku przyjęcia przez dziecko kilku tabletek produktu leczniczego Kelzy PR na raz, wystąpienie objawów toksycznych jest mało prawdopodobne. W takim przypadku mogą wystąpić objawy takie, jak nudności i wymioty lub niespodziewane krwawienie z dróg rodnych. Krwawienie z pochwy może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli przypadkowo zażyją ten produkt leczniczy. Zazwyczaj, swoiste leczenie nie jest konieczne. W razie konieczności należy stosować leczenie podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego, progestageny i estrogeny, produkty złożone o stałej dawce, kod ATC: G03AA16.

#### Mechanizm działania

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Kelzy PR oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji.

Produkt leczniczy Kelzy PR zawiera dienogest i etynyloestradiał. Dienogest jest pochodną nortestosteronu, nie wykazującą działania androgennego, wykazuje natomiast działanie przeciwandrogenne, wynoszące około jednej trzeciej aktywności octanu cyproteronu. Dienogest wiąże się z receptorem progesteronowym ludzkiej macicy z powinowactwem wynoszącym tylko 10% w porównaniu do powinowactwa względnego progesteronu. Mimo słabego powinowactwa do receptora progesteronowego, dienogest wykazuje silne działanie progestagenne *in vivo*. Dienogest nie wykazuje *in vivo* istotnej aktywności androgennej, mineralokortykosteroidowej lub glikokortykosteroidowej.

Etynyloestradiał jest silnie działającym, aktywnym po podaniu doustnym, syntetycznym estrogenem, szeroko stosowanym w środkach antykoncepcyjnych.

W leczeniu hirsutyizmu u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS) skojarzenie dienogestu i etynyloestradiolu reguluje efekty androgenne, prowadzące do rozwoju hirsutyizmu, poprzez zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *sex hormone-binding globulin*, SHBG) oraz zmniejszenie stężenia hormonów androgenowych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w antykoncepcji hormonalnej

Przeprowadzono dwa wielośrodkowe, europejskie badania kliniczne fazy III dotyczące stosowania produktu leczniczego Kelzy PR w antykoncepcji hormonalnej. W zbiorczej analizie tych dwóch badań, wyliczono wskaźnik Pearl wynoszący (górną granicę 95% przedziału ufności (CI)):

Wskaźnik Pearl (18-35 lat), błąd pacjentki + niepowodzenie metody: 0,2 (górną granicę 95% CI 0,77).

Wskaźnik Pearl (18-45 lat), błąd pacjentki + niepowodzenie metody: 0,2 (górną granicę 95% CI 0,64).

Wskaźnik Pearl obliczono w oparciu o liczbę cykli ekspozycji w badaniach klinicznych III fazy, prowadzonych na obszarze Unii Europejskiej. Cykl ekspozycji zdefiniowano jako 28-dniowy cykl, w którym wystąpił co najmniej jeden wpis w dzienniku leczenia, dotyczący przyjęcia produktu

lecniczego Kelzy PR. Ponadto, za cykl ekspozycji uznano także cykl, w trakcie którego pacjentka zaszła w ciążę, niezależnie od tego, czy cykl ten był cyklem 28-dniowym, czy nie.

Wskaźniki Pearl'a w przypadku kobiet stosujących produkt leczniczy Kelzy PR w połączonych badaniach LPRI-424/301 i LPRI-424/302

W badaniach LPRI-424/301 i LPRI-424/302, prowadzonych u kobiet przyjmujących produkt leczniczy Kelzy PR przez 13 x 28-dniowych cykli, obserwowano łącznie 2 potwierdzone ciążę, które wystąpiły podczas przyjmowania produktu leczniczego, w tym jedną ciążę związaną z niepowodzeniem metody i jedną ciążę związaną z błędem pacjentki. Obie ciążę zgłoszono u pacjentek w wieku  $\leq 35$  lat. W poniższej tabeli przedstawiono przegląd liczby cykli i ogólnych wartości wskaźników Pearl'a, wskaźników Pearl'a wyznaczonych w cyklach podlegających ocenie oraz wskaźników Pearl'a w przypadku niepowodzenia metody (potwierdzone ciążę) dla wszystkich kobiet oraz kobiet w wieku  $\leq 35$  lat.

	Kelzy PR	
	Kobiety w wieku $\leq 35$ lat n = 1309	Wszystkie kobiety n = 1576
<b>Ogólny wskaźnik Pearl'a</b>		
Całkowita liczba cykli ekspozycji	12126	14597
Potwierdzona ciąża podczas stosowania produktu leczniczego (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Wskaźnik Pearl'a (95% CI)	0,2 (0,03; 0,77)	0,2 (0,02; 0,64)
<b>Wskaźnik Pearl'a w cyklach podlegających ocenie</b>		
Całkowita liczba cykli podlegających ocenie	9624	11808
Potwierdzona ciąża podczas stosowania produktu leczniczego (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Wskaźnik Pearl'a (95% CI)	0,3 (0,03; 0,98)	0,2 (0,03; 0,8)
<b>Wskaźnik Pearl'a w przypadku niepowodzenia metody</b>		
Całkowita liczba idealnych cykli	6415	8006
Potwierdzona ciąża podczas stosowania produktu leczniczego (n [%])	1 (0,1)	1 (0,1)
Wskaźnik Pearl'a (95% CI)	0,2 (0,01; 1,13)	0,2 (0,09)

Łączny współczynnik ciąż po 13 cyklach (95% CI) u wszystkich kobiet stosujących produkt leczniczy Kelzy PR (FAS) w obu badaniach klinicznych wyniósł 0,15 (0,00; 0,36), a w podgrupie wiekowej  $\leq 35$  lat wyniósł 0,18 (0,00; 0,43).

**Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu hirsutyzmu u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS)**

Przeprowadzono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (LPRI-424/304), w celu oceny produktu leczniczego Kelzy PR w leczeniu hirsutyzmu u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS). Do badania włączono 305 kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS), u których od pierwszej miesiączki upłynęły co najmniej dwa lata i przydzielono je losowo (w stosunku 4:1) do grupy otrzymującej produkt leczniczy Kelzy PR (n = 244) lub placebo (n = 61) przez 9 cykli po 28 dni. Badaniem objęto również

podgrupę 25 nastolatek w wieku od 14 do 17 lat. W momencie rozpoczęcia badania, w grupie Safety Set (tj. *wszystkie uczestniczki badania, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego*), średnia wieku populacji (n = 291) wynosiła 25 lat. U 80,5% uczestniczek badania wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) wynosił  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  pc., a u 19,6% BMI wynosił  $> 30 \text{ kg/m}^2$  pc.

W badaniu zastosowano dostosowaną, zmodyfikowaną skalę Ferrimana-Gallweya (mFG). Dostosowana punktacja nie uwzględniała oceny owłosienia nad górną wargą i na brodzie. Ponadto, uczestniczki badania musiały zrezygnować z depilacji maszynką na co najmniej 15 dni przed każdą oceną w badaniu. Miało to na celu ułatwienie pacjentkom udziału w badaniu oraz zapewnienie jednolitego sposobu przeprowadzania oceny. W związku z tym, wyniki uzyskane w dostosowanej skali mFG, odnotowane w tym badaniu, nie są bezpośrednio porównywalne ze standardowymi wynikami mFG, stosowanej w rutynowej praktyce klinicznej. W momencie rozpoczęcia badania, w analizie pełnych danych (ang. *full analysis set*, FAS) u 80,9% kobiet całkowity wynik w dostosowanej skali mFG wynosił  $< 14$  (łagodny hirsutyzm), u 16,8% kobiet całkowity wynik w dostosowanej skali mFG wynosił 14-19 (umiarkowany hirsutyzm), a u 2,3% kobiet całkowity wynik w dostosowanej skali mFG wynosił  $> 19$  (ciężki hirsutyzm).

Po 9-ciu 28-dniowych cyklach leczenia, u kobiet stosujących produkt leczniczy Kelzy PR odnotowano większe zmniejszenie punktacji w dostosowanej, zmodyfikowanej skali Ferrimana-Gallweya (mFG) (mFG), w porównaniu z kobietami z grupy otrzymującej placebo. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

#### Zmiany w punktacji w dostosowanej skali mFG - analiza pełnych danych (FAS)

Parametr	Dane statystyczne	LPRI-424 (n = 209)	Placebo (n = 47)
Zmiana względem wartości wyjściowej punktacji w dostosowanej skali mFG podczas Wizyty 5./wizyty w przypadku przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu (ang. <i>early discontinuation visit</i> , EDV)	n	201	44
	średnia LS	-3,77	-1,54
	97,5% CI	(-4,29; -3,26)	(-2,64; -0,43)
	95% CI	(-4,18; -3,37)	(-2,40; -0,67)
	Różnica średniej		
	LS	-2,24	
	SE	0,487	
	98,75% CI	(-∞; -1,14)	
	95% CI	(-3,19; -1,28)	
	Wartość p*	$< 0,0001$	

\*Wartość p oceniano przy poziomie istotności  $\alpha = 0,0125$  (test jednostronny).

Analiza pełnych danych (FAS) obejmowała wszystkie uczestniczki badania, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego i u których wykonano co najmniej jedną ocenę głównego parametru skuteczności.

Wizyta 5. = Dzień 29. (+3 dni) 9. cyklu

#### Analiza odpowiedzi na leczenie- analiza pełnych danych (FAS)

Parametr	LPRI-424 (n = 209)	Placebo (n = 47)
Odpowiedź na leczenie [n]	63	7
Brak odpowiedzi na leczenie [n]	138	37
Częstość odpowiedzi na leczenie [%]	31,3	15,9

Parametr	LPRI-424 (n = 209)	Placebo (n = 47)
95% CI	(25,0; 38,2)	(6,6; 30,1)
97,5% CI	(24,2; 39,2)	(5,8; 32,1)
Różnica w odpowiedzi na leczenie [%]	15,4	
98,75% CI	(-3,8; ∞)	
95% CI	(-1,2; 26,7)	
Wartość p	0,0271*	

\*Wartość p oceniano przy poziomie istotności  $\alpha = 0,0125$  (test jednostronny).

Analiza pełnych danych (FAS) obejmowała wszystkie uczestniczki badania, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego i u których wykonano co najmniej jedną ocenę głównego parametru skuteczności.

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako liczbę uczestniczek badania, u których wystąpiło zmniejszenie punktacji w dostosowanej skali mFG o  $\geq 50\%$  względem wartości wyjściowej podczas Wizyty 5./EDV.

Brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako liczbę uczestniczek badania, u których wystąpiło zmniejszenie punktacji w dostosowanej skali mFG o  $< 50\%$  względem wartości wyjściowej podczas Wizyty 5./EDV.

W tej analizie nie uwzględniono uczestniczek badania, u których brakowało danych z oceny wyjściowej lub końcowej.

### Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kelzy PR w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań dzieci i młodzieży (ang. *paediatric investigation plan*, PIP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Etynyloestradiol

#### Wchłanianie

Średnia dostępność biologiczna etynyloestradiolu wynosi około 45% i wykazuje dużą zmienność osobniczą wynoszącą około 20-65%. Profile osocze po wielokrotnym podaniu dobowych dawek produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu (2 mg dienogestu i 20  $\mu\text{g}$  etynyloestradiolu) charakteryzowały się średnim  $C_{\text{max}}$  wynoszącym 64 pg/ml etynyloestradiolu, obserwowanym po  $t_{\text{max}}$  wynoszącym 3,8 godziny. Obserwowana wartość  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  wynosiła 706  $\text{pg}\times\text{h}/\text{mL}$  dla etynyloestradiolu. W porównaniu z postacią o natychmiastowym uwalnianiu,  $t_{\text{max}}$  obserwowano później, po 3,8 godziny (postać o przedłużonym uwalnianiu) w porównaniu do 1,3 godziny (postać o natychmiastowym uwalnianiu). Pokarm nie ma wpływu na profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Kelzy PR.

#### Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu (około 98%), lecz niespecyficznie związany z albuminami osocza i wykazuje wpływ na zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *sex hormone-binding globulin*, SHBG) w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji po doustnym podaniu pojedynczej dawki 0,03 mg wynosi 576–625 L.

#### Metabolizm

Etynyloestradiol ulega przedukładowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji, powstaje jednak wiele różnych hydroksylowanych i metylowanych metabolitów. Metabolity te występują w postaci wolnej i sprzężonej z glukuronidami i siarczanem.

#### Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zmniejsza się w 2 fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Nie stwierdza się wydalania etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Współczynnik wydalania metabolitów etynyloestradiolu z moczem do wydalania z żółcią wynosi 4:6. Okres półtrwania metabolitów w fazie eliminacji wynosi około jedną dobę.

### Dienogest

#### Wchłanianie

Dostępność biologiczna dienogestu po podaniu doustnym jest duża i wynosi około 90%. Profile osoczowe po wielokrotnym podaniu dobowych dawek produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu (2 mg dienogestu i 20 µg etynyloestradiolu) charakteryzowały się średnim  $C_{max}$  wynoszącym 59 pg/ml dienogestu, obserwowanym po  $t_{max}$  wynoszącym 3,8 godziny.

Obserwowana wartość  $AUC_{0-24h}$  wynosiła 732 pg×h/mL dla dienogestu. Po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu, wartość  $AUC_{0-24h}$  była podobna jak w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu, jednakże  $C_{max}$  było mniejsze i obserwowano je później.

Pokarm nie ma wpływu na profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Kelzy PR.

#### Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy krwi, ale nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (ang. *sex hormone-binding globulin*, SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (ang. *corticoid binding globulin*, CBG). Około 10% całkowitego stężenia leku w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. 90% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Zwiększenie SHBG wywołane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie dienogestu z białkami surowicy. Pozorna objętość dystrybucji po doustnym podaniu pojedynczej dawki 1 mg wynosi około 40 L.

#### Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie w reakcjach hydroksylacji i sprzęgania, powstające metabolity przeważnie niemające aktywności endokrynnej. Metabolity są bardzo szybko usuwane z osocza, dlatego w ludzkim osoczu nie stwierdzono obecności żadnych istotnych metabolitów poza niezmienionym dienogestem.

#### Eliminacja

Po doustnym podaniu dienogestu w dawce 0,1 mg/kg mc., współczynnik wydalania z moczem do wydalania z kałem wynosi 3:1. Klirens dienogestu w surowicy krwi wynosi ~64 mL/min, a  $t_{1/2}$  wydalania metabolitów z moczem wynosi ~14 godzin. Większość metabolitów jest eliminowana w ciągu pierwszych 24 godzin, a około 86% podanej dawki jest eliminowane w ciągu 6 dni.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania niekliniczne etynyloestradiolu i dienogestu potwierdziły oczekiwane działania estrogenowe i progestagenne.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy jednak pamiętać o tym, że steroidowe hormony płciowe mogą stymulować wzrost niektórych tkanek i nowotworów hormonozależnych.

Badania oceny ryzyka środowiskowego wykazały, że etynyloestradiol i dienogest mogą stwarzać zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Białe tabletki (zawierające substancje czynne):

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Powidon K-30  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Glikol polietylenowy

Zielone tabletki (placebo):

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K-30  
Krzemionka koloidalna  
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910  
Triacetyna  
Polisorbat 80  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Indygotyna, lak glinowy (E 132)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC-PE-PVDC/Aluminium, zawierający 24 białe tabletki i 4 zielone tabletki.

Wielkości opakowań: 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28 i 13 x 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Dodatkowo, do pudełka tekturowego dołączono tekturowe etui na blister.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Exeltis Poland Sp. z o.o.  
ul. Szamocka 8  
01-748 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 28402

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.05.2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.03.2026 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:  
[www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)