

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Kelzy 2 mg/0,02 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Biele tablety s predĺženým uvoľňovaním: každá tableta obsahuje 2,00 mg dienogestu a 0,02 mg etinylestradiolu.

Zelené placebo tablety: tableta neobsahuje liečivá.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá biela aktívna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 19 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Každá zelená placebo filmom obalená tableta obsahuje 56 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s predĺženým uvoľňovaním.

Aktívna tableta je biela, okrúhla tableta s priemerom približne 5 mm.

Placebo tableta je zelená, okrúhla tableta s priemerom približne 5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna hormonálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Kelzy sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou trombembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní lieku Kelzy porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (*Combined Hormonal Contraceptives*, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

##### Dávkovanie

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, v prípade potreby s malým množstvom tekutiny, v poradí uvedenom na blistri. Užívanie tabliet je nepretržité. Užíva sa jedna biela tableta denne počas 24 po sebe nasledujúcich dní, po ktorej nasleduje jedna zelená tableta počas 4 dní. Každé ďalšie balenie sa začína užívať deň po poslednej tablete z predchádzajúceho balenia. Krvácanie z vysadenia

zvyčajne začína na 2. – 3. deň po začatí užívania zelených tabliet s placebom (posledný rad) a nemusí skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

### **Ako začať užívať Kelzy**

*Žiadne predchádzajúce užívanie hormonálnej antikoncepcie za posledný mesiac:*

Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň menštruačného cyklu (t. j. v prvý deň menštruačného krvácania). Ak sa užívanie začne medzi 2. a 5. dňom, počas prvých 7 dní užívania tabliet sa má navyše použiť nehormonálna metóda antikoncepcie (bariérové metódy).

*Prechod z kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (Combined Oral Contraceptive, COC), vaginálny krúžok, transdermálna náplast)*

Užívanie Kelzy sa má začať najlepšie v deň po poslednej aktívnej tablete (posledná tableta obsahujúca liečivá) jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez tabliet alebo placebo tabliet predchádzajúcej COC. V prípade, že sa použil vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast, žena má začať užívať Kelzy najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň, kedy bola naplánovaná ďalšia aplikácia.

*Prechod z výhradne gestagénovej antikoncepcie (tableta obsahujúca len gestagén, implantát, injekcia) alebo z vnútro maternicového telieska uvoľňujúceho gestagén (IUS – IntraUterine System)*

Žena môže prejsť z tablety obsahujúcej len gestagén v ktorýkoľvek deň (z implantátu alebo IUS v deň ich odstránenia, z injekcie, keď sa má aplikovať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch sa má odporúčať dodatočné použitie bariérovej metódy antikoncepcie počas prvých 7 dní užívania tabliet.

*Užívanie po potrate v prvom trimestri:*

Žena môže začať užívanie Kelzy okamžite. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepčné opatrenia.

*Užívanie po pôrode a po potrate v druhom trimestri:*

Žene sa má odporučiť, aby začala užívať tablety medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak žena začne s užívaním neskôr, má sa jej odporučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet navyše používala bariérovú metódu antikoncepcie. Ak však už k pohlavnému styku došlo, pred samotným začiatkom užívania COC sa má vylúčiť tehotenstvo alebo žena musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Použitie počas laktácie, pozri časť 4.6.

### **Manažment vynechaných dávok**

Spôľahlivosť antikoncepcie sa môže znížiť, ak sa vynechajú biele tablety, a najmä ak sa vynechajú tablety počas prvých dní z daného balenia.

Ak sa používateľka oneskorí s užitím bielej aktívnej tablety **o menej ako 24 hodín**, ochrana pred otehotnením sa nezníži. Používateľka má užiť tabletu ihneď, ako si spomenie a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa používateľka oneskorí s užitím akejkoľvek bielej aktívnej tablety **o viac ako 24 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Zabudnutú tabletu potom možno riešiť podľa nasledujúcich dvoch základných pravidiel:

1. Odporúčaný interval s tabletami bez hormónov je 4 dni, užívanie aktívnych tabliet sa nikdy nemá prerušiť na viac ako 4 dni.
2. Na adekvátnu inhibíciu osi hypotalamus-hypofýza-vaječníky na dosiahnutie inhibície ovulácie je potrebných sedem dní neprerušovaného užívania aktívnych tabliet.

Preto je možné v klinickej praxi poskytnúť nasledujúce pokyny:

• Deň 1-7

Používateľka má užiť poslednú zabudnutú tabletu čo najskôr, aj keby to znamenalo užiť dve tablety naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Okrem toho sa má používať bariérová metóda antikoncepcie, ako je kondóm, kým nedokončí 7 dní nepretržitého užívania bielych aktívnych tabliet. Ak došlo k pohlavnému styku počas predchádzajúcich 7 dní, má sa zvážiť možnosť tehotenstva. Čím viac tabliet sa vynechá a čím bližšie boli tieto tablety k intervalu tabliet s placebom, tým vyššie je riziko tehotenstva.

• Deň 8-14

Používateľka má užiť poslednú zabudnutú tabletu čo najskôr, aj keby to znamenalo užiť dve tablety naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Za predpokladu, že používateľka užila tablety správne počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, je potrebné používateľke odporučiť, aby používala dodatočné antikoncepcné opatrenia, kým nedokončí 7 dní neprerušovaného užívania bielej aktívnej tablety.

• Deň 15-24

Riziko zníženej spoľahlivosti antikoncepcie je bezprostredné z dôvodu nadchádzajúceho intervalu tabliet s placebom. Úpravou schémy užívania tabliet sa však stále dá zabrániť zníženej antikoncepcnej ochrane. Pri dodržaní jednej z nasledujúcich dvoch možností preto nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou používateľka užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a používať tiež dodatočné antikoncepcné opatrenia, kým nedokončí 7 dní neprerušovaného užívania bielych aktívnych tabliet.

1. Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu čo najskôr, aj keby to znamenalo užiť dve tablety naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase, kým neužije zvyšné biele aktívne tablety. 4 zelené placebo tablety z posledného radu sa musia zlikvidovať. S ďalším blistrovým balením sa musí začať ihneď. Je nepravdepodobné, že používateľka bude mať krvácanie z vysadenia pred doužívaním bielych aktívnych tabliet z druhého balenia, ale v dňoch užívania bielych aktívnych tabliet môže zaznamenať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.

2. Používateľke možno tiež odporučiť, aby prestala užívať biele aktívne tablety zo súčasného blistrového balenia. Potom má užívať zelené placebo tablety z posledného radu až 4 dni, vrátane dní, kedy vynechala tablety, a následne pokračovať s ďalším blistrovým balením.

Ak používateľka vynechala tablety a následne nemá krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale užívania tabliet s placebom, má sa zvážiť možnosť gravidity.

Chyby pri užívaní jednej alebo viacerých zelených tabliet nemajú žiadny vplyv za predpokladu, že interval medzi poslednou bielou tabletou zo súčasného balenia a prvou bielou tabletou z nasledujúceho balenia nepresiahne štyri dni. Vynechané placebo tablety má žena vyradiť, aby sa predišlo dlhšiemu intervalu bez hormónov ako 4 dni.

**Poradenstvo v prípade gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych porúch (napr. vracanie alebo hnačka) nemusí byť absorpcia úplná a je potrebné prijať ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak dôjde do 3-4 hodín po užití bielej aktívnej tablety k vracaniu, je potrebné čo najskôr užiť novú (náhradnú) tabletu. Ak je to možné, nová biela aktívna tableta sa má užiť do 24 hodín od zvyčajného času užívania tablety. Ak uplynie viac ako 24 hodín, platia rady týkajúce sa vynechaných tabliet, ako je uvedené v časti 4.2 „*Manažment vynechaných dávok*“.

Ak žena nechce zmeniť svoju normálnu schému užívania tabliet, musí užiť náhradnú bielu aktívnu tabletu (alebo tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

### **Ako oddialiť termín menštruačného krvácania**

Na oddialenie krvácania má žena pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia Kelzy bez užívania zelených placebo tabliet zo súčasného balenia. V užívaní tabliet je možné podľa potreby pokračovať až do ukončenia užívania aktívnych tabliet z druhého balenia. Počas užívania tabliet z druhého blistra môže žena pociťovať medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Pravidelné užívanie lieku Kelzy sa potom obnoví po zvyčajnom 4-dňovom intervale užívania placebo tabliet.

Ak žena chce posunúť krvácanie z vysadenia na iný deň v týždni, ako je zvyknutá podľa súčasnej schémy, možno jej odporučiť, aby skrátila nastávajúci interval užívania zelených placebo tabliet o toľko dní, koľko si praje. Čím kratší je interval, tým je vyššie riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že dôjde k intermenštruačnému krvácaniu a špineniu počas užívania z nasledujúceho blistrového balenia (podobne ako v prípade oddialenia menštruačného krvácania).

### **Ďalšie informácie pre osobitné populácie pacientov**

#### *Pediatrická populácia*

Kelzy je indikovaný len po menarché (pozri časť 5.1).

#### *Starší pacienti*

Neaplikovateľné. Kelzy nie je indikovaný po menopauze.

#### *Porucha funkcie pečene*

Kelzy je kontraindikovaný u žien so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3 „Kontraindikácie“).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Kelzy sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú zmenu liečby u tejto populácie pacientov.

### **4.3 Kontraindikácie**

Užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie je kontraindikované v prípade nasledujúcich stavov. Ak sa niektorý zo stavov objaví prvýkrát počas užívania CHC, musí sa užívanie okamžite ukončiť.

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE).
  - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [*Deep Venous Thrombosis*, DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
  - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia na APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
  - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
  - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE).
  - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad angina pectoris).

- Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, *Transient Ischaemic Attack*, TIA).
- Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej trombembólie, ako je hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
- Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
- Vysoké riziko vzniku arteriálnej trombembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako je:
  - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
  - závažná hypertenzia,
  - závažná dyslipoproteinémia.
- Prítomné alebo prekonané závažné ochorenie pečene, až kým sa hodnoty ukazovateľov funkcie pečene nevrátia k normálu.
- Prítomné alebo prekonané nádory pečene (benígne alebo malígne).
- Znéme alebo suspektné malignity ovplyvnené pohlavnými steroidmi (napr. pohlavných orgánov alebo prsníkov).
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie.

Užívanie lieku Kelzy je kontraindikované na súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, alebo liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania Kelzy sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť používanie Kelzy. V prípade podozrenia na trombózu alebo potvrdenej trombózy sa musí CHC vysadiť. V prípade, že sa začne antikoagulačná liečba, má sa začať s adekvátnou alternatívnou antikoncepciou z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny).

##### Poruchy krvného obehu

##### **Riziko venóznej trombembólie (VTE)**

Použitie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej trombembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom VTE. Iné CHC lieky, ako je Kelzy, môžu mať mierne vyššie riziko. Rozhodnutie používať iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní Kelzy, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízкодávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu) ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 žien v priebehu jedného roka.

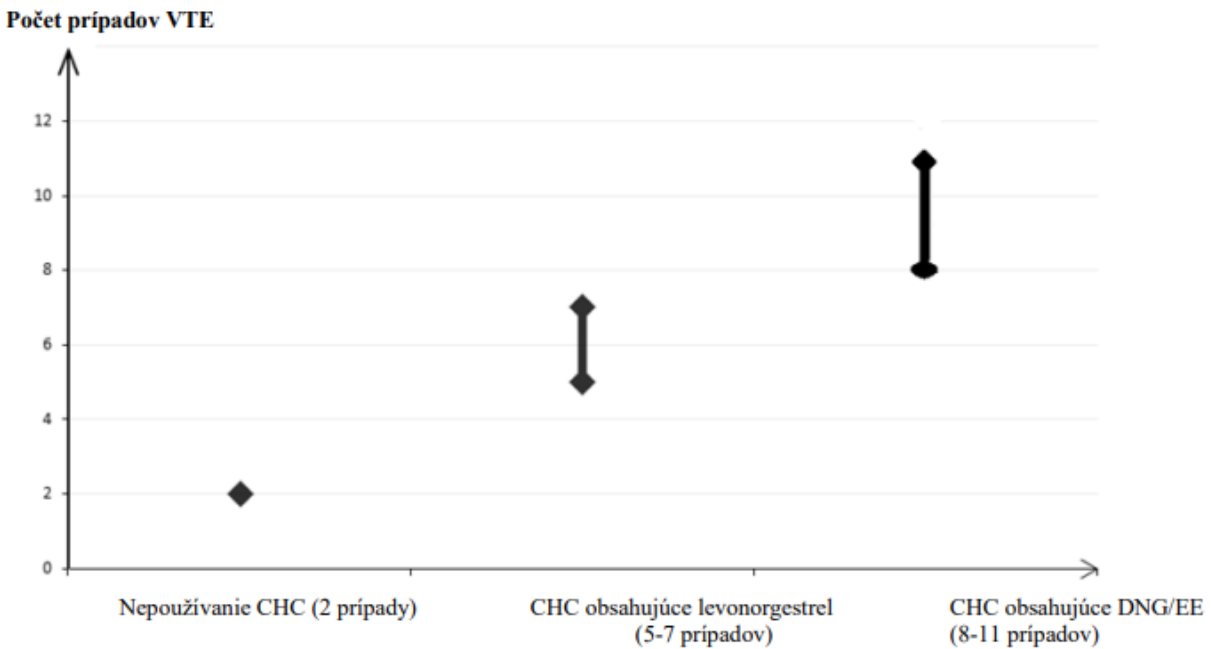
Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6<sup>1</sup> žien z 10 000 žien, ktoré používajú nízкодávkovú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

Odhaduje sa<sup>2</sup>, že z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol 2 mg/0,03 mg, sa medzi 8 a 11 ženami vyvinie VTE za jeden rok.

Tento počet výskytov VTE je za rok nižší než počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

### Počet udalostí VTE na 10 000 žien za jeden rok



<sup>1</sup> Stredný bod rozpätia 5-7 (prípady) na 10 000 osoborokov založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek

<sup>2</sup> Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE u používateľiek dienogest/etinylestradiol 2 mg/0,03 mg je o niečo vyššie v porovnaní s používateľkami COC obsahujúcej levonorgestrel (pomerné riziko 1,57 s rizikom v rozmedzí od 1,07 do 2,30)

U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečefných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

### **Rizikové faktory pre vznik VTE**

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku 1).

Kelzy je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

**Tabuľka 1: Rizikové faktory vzniku VTE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.  Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.  Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v používaní najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.  Ak sa používanie Kelzy nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venóznej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom novej úlohy kľúčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venóznej trombózy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku trombembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

### **Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)**

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoj alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

### **Riziko vzniku arteriálnej trombembólie (ATE)**

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej trombembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne trombembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

### **Rizikové faktory pre vznik ATE**

Riziko vzniku arteriálnych trombembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku 2). Kelzy je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zväziť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

**Tabuľka 2: Rizikové faktory pre vznik ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.



Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej trombembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní akejkoľvek CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

### **Príznaky ATE**

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (IM) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, tráviacich problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

### **Nádory**

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC, ale stále pretrvávajú diskusie o tom, do akej miery možno toto zistenie pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papilomavírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že ženy, ktoré práve užívajú COC, majú mierne zvýšené relatívne riziko (RR = 1,24) diagnózy rakoviny prsníka. V priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC sa toto zvýšené riziko postupne vracia k základnému riziku súvisiacemu s vekom. Pretože rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, nadmerný počet diagnóz rakoviny prsníka u súčasných a nedávnych užívateľiek COC je malý v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka. Tieto štúdie neposkytujú dôkazy o prírodných súvislostiach. Pozorované zvýšené riziko môže byť spôsobené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u používateľiek, ktoré niekedy užívali COC, býva klinicky menej pokročilá ako rakovina diagnostikovaná u neužívateľiek.

V zriedkavých prípadoch boli u užívateľiek COC hlásené benigne nádory pečene a ešte zriedkavejšie zhubné nádory pečene. V ojedinelých prípadoch tieto nádory viedli k život ohrozujúcemu vnútrobrušnému

krvácaniu. Pri diferenciálnej diagnostike je potrebné vziať do úvahy nádor pečene, ak sa u žien užívajúcich COC vyskytne bolesť v hornej časti brucha, zväčšená pečeň alebo prejavy vnútrobrušného krvácania.

Zhubné nádory môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

#### Iné choroby

U žien s hypertriglyceridémiou alebo s jej výskytom v rodinnej anamnéze zvyšuje užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie riziko vzniku pankreatitídy.

Aj keď u mnohých žien užívajúcich COC bolo hlásené bežné zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Ak sa však počas užívania COC vyskytnú konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku, uprednostňuje sa, aby lekár vysadil kombinovanú perorálnu antikoncepciu a preventívne liečil hypertenziu. Ak je to považované za vhodné, môže sa v užívaní COC pokračovať, ak sa pomocou antihypertenznej liečby dajú dosiahnuť normotenzné hodnoty.

Boli hlásené nasledujúce stavy, ktoré sa vyskytli alebo zhoršovali v súvislosti s tehotenstvom a užívaním COC, ale dôkazy o súvislosti s užívaním COC nie sú presvedčivé: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu súvisiaca s otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršovať príznaky dedičného a získaného angioedému.

Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, kým sa markery pečenejších funkcií nevrátia k normálu. Recidíva cholestatického ikteru, ktorá sa predtým vyskytla počas tehotenstva alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžaduje prerušenie užívania COC.

Aj keď COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, neexistujú dôkazy o potrebe zmeny terapeutického režimu u diabetických žien užívajúcich nízke dávky COC (<0,05 mg etinylestradiolu). Ženy s diabetom však majú byť starostlivo sledované.

S užívaním COC môže súvisieť Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

Príležitostne sa môže vyskytnúť chloazma, obzvlášť u žien s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy s tendenciou k chloazme sa nemajú počas užívania tohto lieku vystavovať pôsobeniu slnka alebo ultrafialovému žiareniu.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

#### Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Kelzy sa má získať kompletná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika s používaním Kelzy v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) alebo inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

#### Znížená spoľahlivosť

Účinnosť COC sa môže znížiť v prípade napr. vynechania tablety (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo keď sa súčasne užívajú niektoré ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

#### Kontrola cyklu

Pri všetkých COC sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým v priebehu niekoľkých prvých mesiacov užívania lieku. Hľadanie príčiny nepravidelného krvácania je preto zmysluplné až po adaptačnom intervale asi troch cyklov.

Ak krvácanie alebo nepravidelnosti krvácania pretrvávajú alebo sa objavia po dosiaľ pravidelných cykloch, je potrebné zväziť nehormonálne príčiny a vykonať adekvátne diagnostické opatrenia na vylúčenie malignity alebo tehotenstva. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

Je možné, že u niektorých žien nemusí nastať krvácanie z vysadenia počas intervalu užívania placebo tabliet. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, tehotenstvo je nepravdepodobné. Ak však k užitiu nedošlo podľa týchto pokynov pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo ak dôjde k vynechaniu dvoch krvácaní z vysadenia, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

Na základe skúseností žien z klinických štúdií bolo percento žien, ktoré počas 2. až 6. cyklu zaznamenali neplánované krvácanie počas cyklu, 50,5 %. Percento žien, ktoré počas 2. až 9. cyklu zaznamenali neplánované krvácanie počas cyklu, bolo 41,7 %.

Percento žien, ktoré prerušili štúdie fázy III LPRI424-301 a 302 v EÚ z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním, bolo 1,7 %.

Podiel osôb s predĺženým krvácaním (>10 po sebe nasledujúcich dní) pri Kelzy bol 5,6 % počas cyklov 2-9.

Používateľky lieku Kelzy nemusia mať krvácanie, hoci nie sú tehotné. Na základe skúseností pacientiek z porovnávacej klinickej štúdie sa u približne 10,5 % osôb počas cyklov 2-9 nevyskytuje žiadne krvácanie.

#### **Kelzy obsahuje laktózu**

Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Na identifikáciu potenciálnych interakcií je potrebné preštudovať si informácie v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) súbežne podávaných liekov.

#### Účinky iných liekov na Kelzy

Môžu sa objaviť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov a môže viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepčnej ochrany.

### Manažment

Indukcia enzýmov môže byť pozorovaná už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne pozorovaná v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť po dobu približne 4 týždňov.

### Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy majú dočasne používať navyše k COC bariérovú metódu antikoncepcie alebo iný spôsob antikoncepcie. Bariérová metóda antikoncepcie musí byť používaná po celú dobu liečby súbežne podávaným liekom a nasledujúcich 28 dní po ukončení liečby. Pokiaľ liečba zasiahne do obdobia ukončenia užívania tabliet COC zo zostávajúceho blistra, placebo tablety sa majú vyradiť a má sa ihneď začať s užívaním tabliet z ďalšieho blistra COC.

### Dlhodobá liečba

U žien dlhodobo liečených liečivami indukujúcimi pečenné enzýmy sa odporúča iná spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

*Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (znižujúce účinky COC enzýmovou indukciou), napr.:*

Barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a pravdepodobne tiež oxkarbazepín, topiramát, felbamát, griseofulvín a lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

*Látky s variabilnými účinkami na klírens COC*

Pri súčasnom užívaní s COC, mnoho inhibítorov HIV/HVC proteázy a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy vrátane ich kombinácií môže zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progesterónu. V niektorých prípadoch môže byť celkový účinok týchto zmien klinicky významný.

Preto je potrebné preštudovať si informácie v SPC súbežne podávaných liekov na liečbu HIV/HCV, aby sa identifikovali potenciálne interakcie a súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností majú ženy na liečbe inhibítormi proteázy alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy použiť ďalšiu bariérovú metódu antikoncepcie.

*Látky znižujúce klírens COC (inhibitory enzýmov)*

Dienogest je substrátom cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Klinický význam potenciálnych interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy. Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progesterónu alebo oboch. Ukázalo sa, že dávky etorikoxibu od 60 do 120 mg/deň zvyšujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4 až 1,6-násobne, keď sa užívajú súčasne s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou 0,035 mg etinylestradiolu.

### Účinky lieku Kelzy na iné lieky

COC môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných účinných látok. V súlade s tým môžu plazmatické a tkanivové koncentrácie buď stúpať (napr. cyklosporín) alebo klesať (napr. lamotrigín).

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2, čo vedie k slabému (napr. teofylín) alebo miernemu (napr. tizanidín) zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie.

### Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC).

Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Z daného dôvodu musia užívateľky Kelzy pred začiatkom liečby s týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu len gestagén alebo na nehormonálne metódy). Užívanie Kelzy možno znovu obnoviť 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

### Iné formy interakcií

#### Laboratórne testy

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky určitých laboratórných testov. Medzi ne patria: biochemické parametre pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek, plazmatické hladiny (viazucich) proteínov, ako sú napríklad globulíny viažuce kortikosteroidy a lipidové/lipoproteínové frakcie, parametre metabolizmu sacharidov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Tieto zmeny však zostávajú v normálnom rozmedzí.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Liek Kelzy sa nemá používať počas gravidity.

Ak sa gravidita vyskytne počas užívania lieku Kelzy, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí, ktoré sa narodili ženám užívajúcim kombinovanú hormonálnu antikoncepciu pred otehotnením, ani teratogénne účinky v prípade neúmyselného užívania COC počas tehotenstva.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Na základe týchto údajov na zvieratách nemožno vylúčiť nežiaduci účinok v dôsledku hormonálneho pôsobenia účinných látok. Všeobecné skúsenosti s užívaním COC počas gravidity však nepreukázali skutočný nežiaduci účinok u ľudí.

Pri opätovnom začatí užívania lieku Kelzy je potrebné vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časť 4.2 a 4.4).

### Dojčenie

Dojčenie môže byť ovplyvnené užívaním COC, pretože môže znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov sa môžu počas užívania COC vylučovať do mlieka. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa. Preto sa Kelzy nemá používať, kým dojčiaci matka úplne neodstaví svoje dieťa.

### Fertilita

Liek Kelzy je indikovaný ako perorálna antikoncepcia. Informácie o návrate k fertilitě, pozri časť 5.1.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neboli zaznamenané žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje počas užívania COC.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie dienogestu/etinylestradiolu 2 mg/0,02 mg počas klinických štúdií (1719 žien) boli metrorágia (8,4 %), bolesť hlavy (3,7 %) a bolesť prsníkov (3,5 %).

Často hlásenou nežiaducou reakciou v klinických štúdiách boli zmeny menštruačného krvácania (pozri časť 5.1).

**Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

Nižšie uvedená tabuľka uvádza nežiaduce reakcie (*Adverse Reactions*, ADR) podľa tried orgánových systémov MedDRA. Frekvencie sú založené na údajoch z klinických štúdií. Uvádzajú sa všetky nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách s dienogestom/etinylestradiolom 2 mg/0,02 mg. Všetky ADR uvedené v kategórii „zriedkavé“ sa vyskytli iba raz (u 1 dobrovoľníka), čo malo za následok < 0,1 %.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované podľa nasledujúcich kategórií:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Časté</b> ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	<b>Menej časté</b> ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	<b>Zriedkavé</b> ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy	Vaginálna infekcia <sup>1</sup>	Infekcia močových ciest <sup>2</sup>	Genitálny herpes Myringitída	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Fibroadenóm prsníka	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia	
Poruchy imunitného systému				Exacerbácia symptómov dedičného a získaného angioedému
Poruchy endokrinného systému		Hypotyreóza	Hypertyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy		Porucha chuti do jedla <sup>3</sup> Hyperglykémia	Dyslipidémia Zadržiavanie tekutín	
Psychické poruchy	Porucha libida <sup>4</sup> Poruchy nálady <sup>5</sup>	Úzkosť <sup>6</sup> Depresívna nálada Depresia Duševná porucha <sup>7</sup> Porucha spánku <sup>8</sup>		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy <sup>9</sup>	Závraty, migréna <sup>10</sup>	Dysgeúzia Hypestézia Parestézia	
Poruchy oka			Svrbenie oka Poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	

Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie	
Poruchy ciev		Hypertenzia <sup>11</sup> Trombotické príhody <sup>12</sup>	Kolísanie krvného tlaku Hematóm Návaly tepla Pavúčie žilky Kŕčové žily	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevolanosť Bolesť brucha <sup>13</sup>	Vracanie Hnačka Plynatosť Nafúknutie brucha	Zápcha Dyspepsia Gastroezofageálna refluxná choroba Hyperestézia zubov	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné	Alopécia Pruritus Dermatitída <sup>14</sup> Hyperhidróza <sup>15</sup> Vyrážka <sup>16</sup>	Chloazma Suchá koža Porucha kože Urtikária	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť v končatine	Artralgia	
Poruchy obličiek a močových ciest			Hematúria Leukocytúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Metrorágia <sup>17</sup> Diskomfort v prsníkoch <sup>18</sup> Dysmenorea <sup>19</sup>	Amenorea Vaginálne krvácanie Vaječníková cysta Vulvovaginálna suchosť Bolesť panvy Vulvovaginálny pruritus Cervikálna dysplázia Dyspareunia Porucha menštruácie <sup>20</sup> Vaginálny výtok Vulvovaginálny zápal	Hyperplázia endometria Genitálny diskomfort	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Edém periférny Opuch <sup>21</sup>	Nepohodlie Strata energie Celkové zhoršenie fyzického zdravia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie telesnej hmotnosti <sup>22</sup> Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi Zvýšenie triglyceridov v krvi <sup>23</sup>	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi Zvýšenie cholesterolu v krvi <sup>24</sup> Zvýšenie pečenej enzýmov <sup>25</sup> Zníženie telesnej hmotnosti	Zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšenie draslíka v krvi Abnormálny krvný tlak Zvýšenie prolaktínu v krvi Zvýšenie D diméru fibrínu Test inzulínovej rezistencie	

- <sup>1</sup> Vráťane vulvovaginálnej mykotickej infekcie, vulvovaginálnej kandidózy a bakteriálnej vaginózy
- <sup>2</sup> Vráťane bakteriúrie
- <sup>3</sup> Vráťane zníženej chuti do jedla a zvýšenej chuti do jedla
- <sup>4</sup> Vráťane straty libida a poruchy sexuálne averzie
- <sup>5</sup> Vráťane zmien nálady, zmeny nálady, podráždenosti, afektívnej lability, afektívnej poruchy, ľahostajnosti a apatie
- <sup>6</sup> Vráťane úzkostnej poruchy, nervozity, nepokoja, dysfórie a napätia
- <sup>7</sup> Vráťane mentálneho postihnutia, hraničnej poruchy osobnosti a panického záchvatu
- <sup>8</sup> Vráťane nespavosti a somnolencie
- <sup>9</sup> Vráťane tenznej bolesti hlavy
- <sup>10</sup> Vráťane migrény s aurou
- <sup>11</sup> Vráťane zvýšeného krvného tlaku
- <sup>12</sup> Vráťane hlbokoj žilovej trombózy, venózne trombózy a pľúcnej embólie
- <sup>13</sup> Vráťane bolesti v dolnej časti brucha a bolesti v hornej časti brucha
- <sup>14</sup> Vráťane atopickej dermatitídy, alergickej dermatitídy, periorálnej dermatitídy
- <sup>15</sup> Vráťane nočného potenia
- <sup>16</sup> Vráťane makulárnej vyrážky
- <sup>17</sup> Vráťane krvácania z maternice
- <sup>18</sup> Vráťane bolesti prsníkov, zväčšenia prsníkov, zväčšenia prsníkov a citlivosti prsníkov
- <sup>19</sup> Vráťane predmenštruačných bolestí
- <sup>20</sup> Vráťane oligomenorey, nepravidelnej menštruácie, menorágie, polymenorey
- <sup>21</sup> Vráťane periférneho opuchu, generalizovaného edému a opuchu
- <sup>22</sup> Vráťane obezity
- <sup>23</sup> Vráťane hypertriglyceridémie
- <sup>24</sup> Vráťane hypercholesterolémie
- <sup>25</sup> Vráťane zvýšenej ALT, zvýšenej AST, zvýšenej GGT

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

U žien užívajúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu bolo pozorované zvýšené riziko arteriálnych a venózných trombotických a trombembolických príhod, vrátane infarktu myokardu, mozgovej príhody, tranzitórnych ischemických atakov, venózne trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie popísané v časti 4.4.

Nasledujúce závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u žien užívajúcich COC, o ktorých sa píše v časti 4.4.

#### *Nádory*

- Frekvencia diagnostikovania rakoviny prsníka je medzi užívateľkami COC mierne zvýšená. Pretože rakovina prsníka je zriedkavá u žien mladších ako 40 rokov, ďalšie riziko je malé v porovnaní s celkovým rizikom vzniku rakoviny prsníka. Príčinná súvislosť s užívaním COC nie je známa.
- Nádory pečene
- Nádory krčka maternice

#### Iné stavy

- Ženy s hypertriglycerolémiou (zvýšené riziko pankreatitídy počas užívania COC)
- Hypertenzia
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, pre ktoré súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: cholestatická žltáčka, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spojená s otosklerózou
- Porucha funkcie pečene
- Zmena glukózovej tolerancie alebo vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída
- Chloazma.

#### *Interakcie*

Medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepčnej ochrany môže byť následkom interakcie iných liečiv (induktory enzýmov) s hormonálnou antikoncepciou (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie



Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

Akútna perorálna toxicita etinylestradiolu a dienogestu je veľmi nízka. Ak napríklad dieťa užije niekoľko tabliet lieku Kelzy súčasne, toxické príznaky sú v dôsledku toho nepravdepodobné. Príznaky, ktoré sa môžu v takomto prípade vyskytnúť, sú nevoľnosť a vracanie a neočakávané krvácanie. Vaginálne krvácanie sa môže dokonca vyskytnúť u dievčat pred menarché, ak náhodne užijú liek. Špecifická liečba sa zvyčajne nevyžaduje. V prípade potreby sa má podať podporná liečba.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, hormonálne kontraceptíva na systémové použitie, gestagény a estrogény, fixné kombinácie, kód ATC: G03AA16.

##### Mechanizmus účinku

Antikoncepčný účinok lieku Kelzy je založený na interakcii rôznych faktorov, z ktorých najdôležitejšia je inhibícia ovulácie.

Kelzy obsahuje dienogest a etinylestradiol. Dienogest je derivát nortestosterónu bez androgénnej, ale skôr antiandrogénnej aktivity približne jednej tretiny aktivity cyproterónacetátu. Dienogest sa viaže na progesterónový receptor ľudskej maternice len s 10 % relatívnej afinity k progesterónu. Napriek nízkej afinity k progesterónovému receptoru má dienogest *in vivo* silný gestagénny účinok. Dienogest nemá *in vivo* žiadnu významnú androgénnu, mineralokortikoidnú alebo glukokortikoidnú aktivitu.

Etinylestradiol je účinný perorálne aktívny syntetický estrogén široko používaný v antikoncepčných liekoch.

##### Klinická účinnosť a bezpečnosť

S liekom Kelzy sa uskutočnili dve multicentrické európske klinické štúdie fázy III. V súhrnnej analýze týchto dvoch štúdií boli vypočítané nasledujúce hodnoty Pearlovho indexu (horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti (IS)):

Pearlov Index (18-35 rokov), zlyhanie používateľky + zlyhanie metódy: 0,2 (horná hranica 95% IS 0,77).

Pearlov Index (18-45 rokov), zlyhanie používateľky + zlyhanie metódy: 0,2 (horná hranica 95% IS 0,64).

Pearlov index bol vypočítaný na základe počtu expozičných cyklov vygenerovaných v európskych klinických štúdiách fázy III. Expozičný cyklus bol definovaný ako 28-dňový cyklus, kde je k dispozícii aspoň jeden záznam v liečebnom denníku o užití Kelzy. Okrem toho, cyklus je expozičný cyklus, ak žena otehotnie počas tohto cyklu bez ohľadu na to, či je tento cyklus 28-dňový alebo nie.

Pearlove Indexy (PI) pre používateľky Kelzy v združených štúdiách LPRI-424/301 a LPRI-424/302  
V štúdiách LPRI-424/301 a LPRI-424/302 sa u žien, ktoré užívali Kelzy až po dobu 13x28-dňový cyklus, pozorovali celkovo 2 potvrdené gravidity, vrátane jednej gravidity so zlyhaním metódy a jednej gravidity so zlyhaním užívateľky. Obidve gravidity boli hlásené u osôb vo veku  $\leq 35$  rokov. V nasledujúcej tabuľke

je pre všetky ženy a pre ženy vo veku  $\leq 35$  rokov uvedený prehľad počtu cyklov a celkových PI, PI na základe vyhodnotiteľných cyklov a zlyhania metódy (potvrdená gravidita).

	Kelzy	
	Ženy vo veku $\leq 35$ rokov N = 1309	Všetky ženy N = 1576
<b>Celkový Pearlov Index</b>		
Celkový počet expozičných cyklov	12126	14597
Potvrdená gravidita pri lieku (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearlov Index (95% IS)	0,2 (0,03; 0,77)	0,2 (0,02; 0,64)
<b>Pearlov Index pre vyhodnotiteľné cykly</b>		
Celkový počet vyhodnotených cyklov	9624	11808
Potvrdená gravidita pri lieku (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearlov Index (95% IS)	0,3 (0,03; 0,98)	0,2 (0,03; 0,8)
<b>Pearlov Index pre zlyhania metódy</b>		
Celkový počet bezchybných cyklov	6415	8006
Potvrdená gravidita pri lieku (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearlov Index (95% IS)	0,4 (0,05; 1,46)	0,3 (0,04; 1,17)

Kumulatívny pomer gravidít v 13-cykloch (95 % IS) všetkých užívateľiek lieku Kelzy (FAS) v oboch štúdiách bol 0,15 (0,00, 0,36) a vo vekovej podskupine  $\leq 35$  rokov bol 0,18 (0,00, 0,43).

#### Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti používania COC u dospievajúcich dievčat mladších ako 18 rokov.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Kelzy v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (PIP) pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Etinylestradiol*

#### Absorpcia

Priemerná perorálna biologická dostupnosť etinylestradiolu je približne 45 %, s veľkou interindividuálnou variabilitou približne 20 – 65 %. Plazmatické profily po opakovaných denných dávkach liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním (2 mg dienogestu a 20 µg etinylestradiolu) boli charakterizované priemernou  $C_{max}$  64 pg/ml etinylestradiolu pozorovanou pri  $t_{max}$  3,8 hodiny. Pozorovaná  $AUC_{0-24h}$  bola 706 pg x h/ml etinylestradiolu. V porovnaní s liekovou formou s okamžitým uvoľňovaním bol  $t_{max}$  pozorovaný neskôr, 3,8 hodiny (predĺžené uvoľňovanie) v porovnaní s 1,3 hodinami (okamžité uvoľňovanie). Jedlo nemá žiadny vplyv na PK profil Kelzy.

#### Distribúcia

Etinylestradiol sa silno, ale nešpecificky viaže na sérový albumín (približne 98 %) a vyvoláva zvýšenie sérových koncentrácií SHBG (globulín viažuci pohlavné hormóny). Zdanlivý distribučný objem pre perorálnu dávku 0,03 mg po jednorazovom podaní je medzi 576-625 l.

### Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii na sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov. Sú prítomné ako voľné metabolity a ako konjugáty s glukuronidmi a sulfátom.

### Eliminácia

Hladiny etinylestradiolu v sére sa znižujú v dvoch fázach charakterizovaných polčasom rozpadu s dĺžkou 1 hodina a 10 – 20 hodín, v uvedenom poradí. Etinylestradiol sa nevylučuje v nezmenenej forme. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6 s polčasom asi 1 deň.

### *Dienogest*

#### Absorpcia

Dienogest má vysokú perorálnu biologickú dostupnosť viac ako 90 %. Plazmatické profily po opakovaných denných dávkach liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním (2 mg dienogestu a 20 µg etinylestradiolu) boli charakterizované priemernou  $C_{max}$  59 ng/ml dienogestu pozorovanou pri  $t_{max}$  3,8 hodiny. Pozorovaná  $AUC_{0-24h}$  bola 732 ngxh/ml dienogestu. V porovnaní s liekovou formou s okamžitým uvoľňovaním bola  $AUC_{0-24h}$  podobná, ale  $C_{max}$  bola nižšia a pozorovaná neskôr po opakovanom podávaní liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním.

Jedlo nemá žiadny vplyv na PK profil Kelzy.

#### Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín, ale neviaže sa na SHBG ani na globulín viažuci kortikosteroidy (CBG). Asi 10% z celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomných ako voľný steroid, z čoho 90% sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie SHBG vyvolané etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu dienogestu na sérové bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem dienogestu je asi 40 l po jednorazovej perorálnej dávke 1 mg.

#### Biotransformácia

Dienogest sa metabolizuje hlavne hydroxyláciou a konjugáciou s tvorbou endokrinologicky prevažne neaktívnych metabolitov. Tieto metabolity sú z plazmy rýchlo eliminované, takže okrem nezmeneného dienogestu nie je možné v ľudskej plazme detekovať žiadne významné množstvo metabolitov.

#### Eliminácia

Dienogest sa po perorálnom podaní 0,1 mg/kg vylučuje močom a stolicou v pomere približne 3:1. Sérový klírens dienogestu je ~ 64 ml/min a  $t_{1/2}$  pre vylučovanie metabolitov močom je ~ 14 hodín. Väčšina metabolitov sa eliminuje počas prvých 24 hodín a približne 86 % podanej dávky sa eliminuje do 6 dní.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické štúdie s etinylestradiolom a dienogestom odhalili očakávané estrogénové a gestagénové účinky.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Malo by sa však vziať do úvahy, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast určitých tkanív a nádorov závislých od hormónov.

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika ukázali, že dienogest a etinylestradiol môžu predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

### Biela tableta (aktívna)

monohydrát laktózy  
hypromelóza (E 464)  
povidón  
stearát horečnatý (E 470b)

### *Obal tablety:*

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol (E 1521)  
mastenec (E 553b)

### Zelená tableta (placebo)

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
povidón  
oxid kremičitý, koloidný  
stearát horečnatý (E 470b)

### *Obal tablety:*

hypromelóza (E 464)  
triacetín (E 1518)  
polysorbát 80  
oxid titaničitý (E 171)  
indigokarmín, hliníkový lak  
žltý oxid železitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistrové balenie (PVC-PE-PVDC/hliník) obsahuje 24 bielych tabliet a 4 zelené tablety.

Veľkosti balenia: 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28 a 13 x 28.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Exeltis Slovakia s. r. o.  
Prievozská 4D  
821 09 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0177/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024