

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kelzy 2 mg/0,02 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bílé tablety s prodlouženým uvolňováním: Jedna tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,02 mg ethinylestradiolu.

Zelené placebo tablety: tableta neobsahuje léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna aktivní tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje 19 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Jedna zelená tablety s placebem obsahuje 56 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

Aktivní tableta je bílá, kulatá s průměrem přibližně 5 mm.

Placebo tableta je zelená, kulatá s průměrem přibližně 5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální hormonální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Kelzy má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE) a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Kelzy v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v případě potřeby s trochou tekutiny, v pořadí uvedeném na blistru. Užívání tablet je nepřetržité. Užívá se jedna bílá tableta denně po dobu 24 po sobě jdoucích dnů, pak následuje užívání jedné zelené tablety po dobu dalších 4 dnů. Každé následné balení se začne užívat den po užití poslední tablety z předchozího balení. Krvácení z vysazení obvykle začíná za 2-3 dny po zahájení užívání zelených tablet placebo (poslední řada) a nemusí skončit před zahájením užívání tablet z dalšího blistru.

Jak začít užívat přípravek Kelzy

- Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce v předchozím měsíci:
Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Pokud je užívání zahájeno mezi dnem 2 a 5, má být po dobu prvních 7 dnů užívání tablet použita navíc doplňková nehormonální metoda antikoncepce (bariérová metoda).
- Přejít z kombinované hormonální antikoncepce (kombinovaná perorální antikoncepce (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast):
Žena má zahájit užívání přípravku Kelzy nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozí COC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebové tablety předchozího COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena začít užívat Kelzy nejlépe v den vyjmutí, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.
- Přejít z antikoncepční metody zahrnující pouze progestagen (pilulka obsahující pouze progestagen, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS):
Žena může přejít z pilulky obsahující pouze progestagen kdykoli (z implantátu nebo IUS v den jejich vyjmutí, z injekčního přípravku v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale má být ve všech těchto případech informována, aby používala navíc bariérovou metodu po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.
- Užívání po potratu v prvním trimestru:
Žena může začít užívat Kelzy ihned. Pokud tak učiní, nepotřebuje používat další antikoncepci.
- Užívání po porodu nebo potratu v druhém trimestru:
Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. a 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6

Postup při vynechání tablet

Antikoncepční ochrana může být snížena, pokud jsou vynechány bílé tablety, a to zejména pokud jsou vynechány během prvních dnů užívání z daného blistru.

Pokud se žena s užitím tablety opozdí **o méně než 24 hodin**, není ochrana proti otěhotnění narušena. Žena má užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Pokud se žena s užitím tablety opozdí **o více než 24 hodin**, může být ochrana proti otěhotnění narušena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Doporučená délka intervalu užívání placebo tablet je 4 dny, užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypotalamo-hypofýzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

- Den 1 - 7

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc má být v následujících 7 dnech nepřetržitého užívání bílých aktivních tablet použita bariérová metoda antikoncepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému placebo intervalu, tím větší je riziko otěhotnění.

- Den 8 - 14

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další antikoncepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní antikoncepční opatření po dobu 7 dnů nepřetržitého užívání bílých aktivních tablet.

- Den 15 - 24

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu užívání placebo tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti antikoncepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další antikoncepční opatření po dobu 7 dnů nepřetržitého užívání bílých aktivních tablet.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání všech zbývajících bílých aktivních tablet v obvyklou dobu. Čtyři placebo tablety z poslední řady musí být zlikvidovány. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání aktivních tablet druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání bílých aktivních tablet ze stávajícího blistru. Následně má užívat zelené placebo tablety z poslední řady blistru až po dobu 4 dnů, včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu užívání placebo tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Chyby v užívání jedné nebo více zelených tablet nemají žádné následky, pokud interval mezi užitím poslední bílé tablety z aktuálního blistru a první bílé tablety z nového blistru nepřekročil 4 dny. Vynechané placebo tablety má žena zlikvidovat pro zabránění neúmyslného prodloužení 4denní fáze tablet s placebem.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení, průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších antikoncepčních opatření. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití bílé aktivní tablety ke zvracení, má být co nejdříve užita nová (náhradní) tableta. Nová bílá aktivní tableta se má, pokud možno, užít do 24 hodin od obvyklé doby užití tablety. Pokud uplynulo více než 24 hodin, lze aplikovat doporučení pro vynechané tablety uvedené v bodě 4.2 "*Postup při vynechání tablet*", je-li použitelné. Pokud žena nechce měnit obvyklý způsob užívání tablet, musí užít náhradní bílou aktivní tabletu/y z jiného blistru.

Oddálení krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Kelzy bez užívání zelených placebo tablet ze současného blistru. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání

aktivních tablet z druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po fázi 4 tablet placebo pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Kelzy.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval užívání zelených tablet placebo o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Doplňující informace pro zvláštní skupiny uživatelé

Pediatrická populace

Přípravek Kelzy je indikován pouze po menarche (viz bod 5.1).

Starší pacientky

Přípravek Kelzy není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Přípravek Kelzy je kontraindikován u žen s těžkým jaterním onemocněním (viz body 4.3).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Kelzy nebyl specificky studován u uživatelé s poruchou funkce ledvin. Dostupné údaje nenaznačují potřebu změny použití přípravku u této skupiny uživatelé.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) se nesmí užívat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický výkon s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4)
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris)
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA)
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans)
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky

- závažná hypertenze
- závažná dyslipoproteinemie
- Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater až do navrácení jaterních funkcí k normálu
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních nádorů (benigních nebo maligních)
- Znamé nebo suspektní malignity ovlivnitelné pohlavními hormony (např. pohlavní orgány či prsa)
- Nediagnostikované vaginální krvácení

Užívání přípravku Kelzy je kontraindikováno při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Kelzy s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Kelzy ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení trombózy má být podávání CHC přerušeno. V případě nasazení antikoagulační léčby má být zahájeno podávání vhodné alternativní antikoncepce vzhledem k teratogenitě antikoagulační léčby (kumariny).

Oběhové poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Jiné přípravky, jako je přípravek Kelzy mohou mít mírně vyšší míru rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Kelzy, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvajícím 4 týdny nebo déle.**

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (<50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

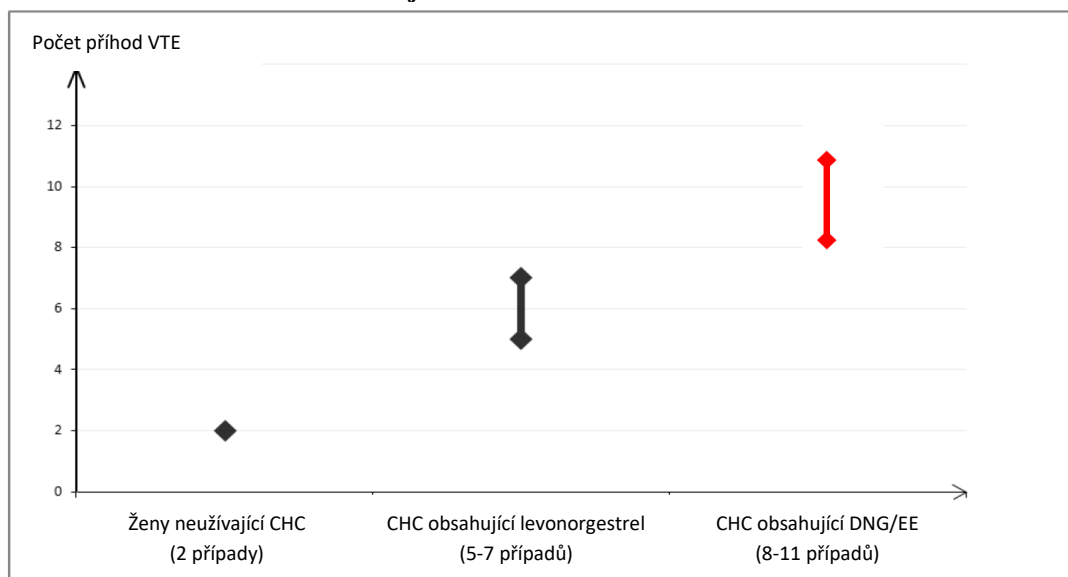
Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující nízkou dávku levonorgestrelu se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se², že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a ethinylestradiol, se asi u 8 až 11 žen vyvine VTE během jednoho roku.

Tento počet VTE za rok je menší, než počet očekávaný během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet VTE na 10 000 žen během jednoho roku



¹ Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

² Údaje z meta-analýzy odhadují, že riziko VTE u uživatelék přípravku Kelzy je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelék COC obsahující levonorgestrel (poměr rizik byl 1,57 s rizikem v rozmezí od 1,07 do 2,30)

Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelék CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelék CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka 1).

Přípravek Kelzy je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 1: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na nohách a pánvi, neurochirurgický výkon nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání tablet (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem	Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Kelzy nebyl předem vysazen.

VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství, a zvláště během šestinedělí, musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze vstojem nebo při chůzi
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo zrychleného dýchání
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou
- ostrou bolest na hrudi
- těžké točení hlavy nebo závrať
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka 2). Přípravek Kelzy je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení

rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 2: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep

Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (déle než 5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry tento výsledek souvisí s dalšími zjištěnými faktory sexuálního chování a dalšími faktory, jako je lidský papilomavirus (HPV).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelék COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelék bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelék COC hlášeny benigní jaterní tumory a velmi výjimečně maligní tumory jater. Ojedinele byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Zhoubné nádory mohou být život ohrožující nebo fatální.

Další stavy

U žen, které trpí hypertriacylglycerolemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může nastat v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pouze v těchto výjimečných případech je okamžité vysazení COC oprávněné. Pokud se však v průběhu užívání COC u již dříve existující hypertenze rozvinou konstantně zvýšené hodnoty nebo významný vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, je třeba kombinovanou perorální antikoncepci vysadit. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

Zhoršení nebo první projev následujících stavů byl hlášen v souvislosti s těhotenstvím i užíváním COC, spojitost s COC však nebyla prokázána: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Přerušení užívání COC může být nevyhnutelné při akutních nebo chronických poruchách jaterních funkcí, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky nebo s cholestázou souvisejícího pruritu, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů. Přestože COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC ($<0,05$ mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě musí být diabetičky pečlivě sledovány.

V souvislosti s užíváním COC byla hlášena zhoršení Crohnova choroba a ulcerativní kolitida.

Občas se může vyskytnout chloasma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy s dispozicí ke vzniku chloasmat se mají během užívání COC vyhnout expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Lékařské vyšetření / konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením podávání přípravku Kelzy má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a

má být provedeno tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Kelzy v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena má být také informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před infekcí virem HIV (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena například při vynechání aktivní tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch při užívání aktivních tablet (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Kontrola cyklu

Při užívání všech COC může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění či krvácení z průniku), zvláště během prvních měsíců. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelnosti v krvácení trvají či se vyskytnou po dosud pravidelných cyklech, je třeba zvážit jiné než hormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignit a těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během placebového období ke krvácení. Pokud byla COC užívána podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je otěhotnění ženy nepravděpodobné. Pokud však přípravek před absencí prvního pravidelného krvácení nebyl používán podle pokynů, či pokud dojde k vynechání dvou krvácení po sobě, před dalším užíváním COC je třeba vyloučit možnost těhotenství.

Na základě deníků žen z klinických studií bylo procento žen, u kterých došlo k neplánovanému krvácení během cyklů 2-6, 50,5 %. Procento žen, u kterých došlo k neplánovanému krvácení během cyklů 2-9, bylo 41,7 %.

Procento žen, které přerušily studii fáze III LPRI424-301 a 302 v EU z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s krvácením, bylo 1,7 %.

Podíl subjektů s prodlouženým krvácením (>10 po sobě jdoucích dnů) u přípravku Kelzy byl 5,6 %, běhu cyklů 2-9.

Uživatelky přípravku Kelzy nemusí vůbec krváčet, přestože nejsou těhotné. Na základě deníků pacientek ze srovnávací klinické studie se přibližně u 10,5 % subjektů během cyklů 2-9 nevyskytuje žádné krvácení.

Přípravek Kelzy obsahuje laktózu

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ke zjištění možných interakcí mají být prostudovány informace současně předepisovaných léků.

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Kelzy

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými látkami indukujícími enzymy mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jiný způsob kontracepce. Po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby musí být používána bariérová metoda kontracepce. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyraženy a ihned má být zahájeno užívání z dalšího blistru.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

Látky, které zvyšují clearance COC (snižující účinky COC enzymovou indukcí), např.:

Barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a pravděpodobně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující rostlinné léčivo třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilními účinky na clearance COC

Při současném užívání s COC, mnoho kombinací inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně jejich kombinací, může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají navíc ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Dienogest je substrát cytochromu P450 (CYP) 3A4. Klinická relevance potenciální interakce s enzymovými induktory zůstává neznámá. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu, nebo obou.

Bylo prokázáno, že etorikoxib v dávce 60 až 120 mg/denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 – 1,6násobně, zejména, je-li zároveň podávána COC obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Kelzy na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu), nebo snižovat (např. lamotriginu).

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2 vedoucí k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo ke zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná

hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je (CHC) (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Kelzy před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Kelzy je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v normálním rozsahu laboratorních referenčních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Kelzy není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Kelzy dojde k otěhotnění, jeho další užívání musí být ihned ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství.

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinek během těhotenství a v období kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Všeobecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství však neprokázaly žádný konkrétní nežádoucí účinek u člověka.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Kelzy (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, protože mohou snížit množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být při jejich užívání vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě. Proto nemá být přípravek Kelzy užíván, dokud kojící matka zcela neodstaví své dítě.

Fertilita

Přípravek Kelzy je indikován k prevenci otěhotnění. Informace o návratu fertility viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly u uživatelů COC pozorovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky dienogestu/etinylestradiolu 2 mg / 0,02 mg během klinických studií (1 719 žen) byly migrace (8,4 %), bolest hlavy (3,7 %) a bolest prsou (3,5 %).

Změna v průběhu krvácení byl v klinických studiích často hlášený nežádoucí účinek (viz bod 5.1).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky (NÚ) podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Frekvence jsou založené na údajích z klinických studií. Jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických studiích s dienogestem/ethinylestradiolem 2 mg / 0,02 mg. Všechny NÚ uvedené ve frekvenci „vzácné“ se vyskytly pouze jednou (u 1 dobrovolníka), což znamená $v < 0,1 \%$.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $> 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $> 1/1\,000$)	Není známo
Infekce a infestace	vaginální infekce ¹	infekce močového ústrojí ²	genitální herpes myringitida	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			fibroadenom prsu	
Poruchy krve a lymfatického systému			leukopenie	
Poruchy imunitního systému				exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Endokrinní poruchy		hypothyroidismus	hyperthyroidismus	
Poruchy metabolismu a výživy		porucha chuti ³ hyperglykemie	dyslipidemie retence tekutin	
Psychiatrické poruchy	porucha libida ⁴ poruchy nálady ⁵	úzkost ⁶ depresivní nálada deprese duševní porucha ⁷ porucha spánku ⁸		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy ⁹	migréna ¹⁰ závrať	dysgeuzie hypestezie parestezie	
Poruchy oka			svědění očí porucha zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo	
Srdeční poruchy			palpitace	
Cévní poruchy		hypertenze ¹¹ trombotické příhody ¹²	kolísání krevního tlaku hematom návaly horka metlčkovité žíly	

			křečové žíly	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			epistaxe	
Gastrointestinální poruchy	nauzea bolest břicha ¹³	zvracení průjem flatulence abdominální distenze	zácpa dyspepsie gastroezofageální reflux hyperestezie zubů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	akné	alopecie pruritus dermatitida ¹⁴ hyperhidróza ¹⁵ vyrážka ¹⁶	chloasma suchá kůže poruchy kůže kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest v končetinách	artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest			hematurie leukocyturie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	metroragie ¹⁷ nepříjemné pocity v prsou ¹⁸ dysmenorea ¹⁹	amenorea vaginální krvácení ovariální cysty vulvovaginální suchost pánevní bolest svědění genitálu cervikální dysplazie dyspareunie poruchy menstruace ²⁰ výtok z pochvy vulvovaginální zánět	hyperplazie endometria genitální diskomfort	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava periferní edém otok ²¹	diskomfort ospalost celkové zhoršení fyzického stavu	
Vyšetření	zvýšení tělesné hmotnosti ²² zvýšení hormonu stimulujícího štítnou žlázu zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi ²³	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi zvýšení hladiny cholesterolu v krvi ²⁴ zvýšení jaterních enzymů ²⁵ snížení tělesné hmotnosti	zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi zvýšení hladiny draslíku v krvi změna krevního tlaku zvýšení hladiny prolaktinu v krvi zvýšení D dimeru fibrinu test inzulinové rezistence	

1. Včetně vulvovaginální mykózy, kandidózy a bakteriální vaginózy
2. Včetně bakteriurie
3. Včetně snížení a zvýšení chuti k jídlu
4. Včetně ztráty libida a poruchy sexuální averze
5. Včetně kolísání nálady, změny nálady, podrážděnosti, ovlivnění lability, afektivní poruchy, letargie a apatie
6. Včetně úzkostné poruchy, nervozity, neklidu, dysforie a napětí

7. Včetně mentálních poruch, hraniční poruchy osobnosti a panické ataky
8. Včetně insomnie a somnolence
9. Včetně tenzní bolesti hlavy
10. Včetně migrény s aurou
11. Včetně zvýšení krevního tlaku
12. Včetně hluboké žilní trombózy, žilní trombózy a plicní embolie
13. Včetně bolesti horní a dolní části břicha
14. Včetně atopické dermatitidy, alergické dermatitidy, periorální dermatitidy
15. Včetně nočního pocení
16. Včetně makulární vyrážky
17. Včetně děložního krvácení
18. Včetně bolesti prsou, překrvení prsou, zvětšení prsou, a napětí v prsou
19. Včetně premenstruační bolesti
20. Včetně oligomenorey, nepravidelné menstruace, menoragie, polymenorey
21. Včetně periferního otoku, generalizovaného otoku a otoku
22. Včetně obezity
23. Včetně hypertriacylglycerolemie
24. Včetně hypercholesterolemie
25. Včetně zvýšení ALT, AST, GGT

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC, které jsou podrobněji uvedeny v bodě 4.4.

Nádory

- U uživatelů COC je lehce zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k COC není znám.
- Nádory jater
- Rakovina cervixu

Jiné stavy

- Ženy s hypertriacylglycerolemií (zvýšené riziko pankreatitidy při užívání COC)
- Hypertenze
- Výskyt nebo zhoršování stavů, kde spojitost s COC není jasná: cholestatická žloutenka, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu spojená s otosklerózou
- Porucha funkce jater
- Změna v glukózové toleranci nebo účinek na periferní inzulínovou rezistenci
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Chloasma
-

Interakce

Interakce jiných léčivých látek (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Akutní perorální toxicita ethinylestradiolu a dienogestu je velmi nízká. Pokud například dítě užije několik tablet přípravku Kelzy současně, toxické příznaky jsou nepravděpodobné. Příznaky, které se mohou v takovém případě objevit, jsou nauzea a zvracení a neočekávané krvácení. Vaginální krvácení se může dokonce objevit u dívek před menarché, pokud náhodně užijí léčivý přípravek. Specifická léčba není obvykle vyžadována. V případě potřeby má být podána podpůrná terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory pohlavního systému, hormonální kontracepce pro celkové podání, progesterony a estrogeny, fixní kombinace
ATC kód: G03AA16

Antikoncepční účinek přípravku Kelzy je založen na spolupůsobení různých faktorů, z nichž nejdůležitějším z nich je inhibice ovulace.

Kelzy obsahuje dienogest a ethinylestradiol. Dienogest je derivát nortestosteronu bez androgenní, ale spíše s antiandrogenní aktivitou přibližně třetinovou ve srovnání s cyproteron-acetátem. Dienogest se váže na progesteronový receptor lidské dělohy pouze s 10% relativní afinitou progesteronu. Navzdory své nízké afinitě k progesteronovému receptoru má dienogest *in vivo* silný progestogenní účinek. Dienogest nemá *in vivo* žádný významný androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinek.

Ethinylestradiol je účinný perorálně aktivní syntetický estrogen hojně užívaný v antikoncepčních přípravcích.

Klinická účinnost a bezpečnost

S přípravkem Kelzy byly provedeny dvě multicentrické evropské klinické studie fáze III. Ve sdružené analýze těchto dvou studií byly vypočteny následující hodnoty Pearl Indexu (horní limit 95 %, interval spolehlivosti (CI)):

Pearl Index (18-35 let), selhání uživatelky + metody: 0,2 (horní limit 95 % CI 0,77)

Pearl Index (18-45 let), selhání uživatelky + metody: 0,2 (horní limit 95 % CI 0,64)

Pearl index byl vypočten na základě počtu expozičních cyklů generovaných v evropských klinických studiích fáze III. Expoziční cyklus byl definován jako 28denní cyklus, kde je k dispozici alespoň jeden záznam v léčebném deníku o užití přípravku Kelzy. Kromě toho je cyklus expozičním cyklem, pokud subjekt otěhotní během tohoto cyklu bez ohledu na to, zda tento cyklus je 28denní či nikoli.

Pearl Indexy pro uživatelky přípravku Kelzy ve sdružených studiích LPRI-424/301 a LPRI-424/302

U žen, které užívaly přípravek Kelzy až po dobu 13x 28denní cyklus ve studiích LPRI-424/301 a LPRI-424/302, byla pozorována celkem 2 potvrzená těhotenství bez užívání léků, včetně jednoho těhotenství se selháním metody a jednoho těhotenství se selháním uživatelky. Obě těhotenství byla hlášena u subjektů ve věku ≤35 let. V následující tabulce je uveden přehled počtu cyklů a celkových PI, PI na

základě hodnotitelných cyklů a selhání metody PI (potvrzené těhotenství) pro všechny ženy a pro ženy ve věku ≤ 35 let.

KELZY		
	Ženy ve věku ≤ 35 let	Všechny ženy
	n = 1309	n = 1576
Celkový Pearl Index		
Celkový počet expozičních cyklů	12126	14597
Potvrzená těhotenství při léčbě (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl Index (95% CI)	0,2 (0,03, 0,77)	0,2 (0,02, 0,64)
Pearl Index pro hodnotitelné cykly		
Celkový počet hodnotitelných cyklů	9624	11808
Potvrzená těhotenství při léčbě (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl Index (95% CI)	0,3 (0,03, 0,98)	0,2 (0,03, 0,8)
Pearl Index pro selhání metody		
Celkový počet bezchybných cyklů	6415	8006
Potvrzená těhotenství při léčbě (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl Index (95% CI)	0,4 (0,05, 1,46)	0,3 (0,04, 1,17)

Kumulativní poměr těhotenství ve 13 cyklech (95% CI) všech uživatelek přípravku Kelzy (FAS) v obou studiích byl 0,15 (0,00, 0,36) a u věkové podskupiny ≤ 35 let byl 0,18 (0,00, 0,43).

Pediatrická populace

K dispozici jsou omezené klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti užívání COC u dospívajících do 18 let.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kelzy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v souladu s plánem pediatrického výzkumu (PIP), ve schválené indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Průměrná perorální biologická dostupnost ethinylestradiolu je asi 45 %, s velkými interindividuálními rozdíly asi 20–65 %. Plazmatické profily po opakovaných denních dávkách lékové formy s prodlouženým uvolňováním (2 mg dienogestu a 20 µg ethinylestradiolu) byly charakterizovány průměrnou $C_{\max}$ 64 pg/ml ethinylestradiolu pozorovanou při $t_{\max}$ 3,8 hodiny. Pozorovaná AUC_{0-24h} byla 706 pgxh/ml ethinylestradiolu. Ve srovnání s lékovou formou s okamžitým uvolňováním byl $t_{\max}$ pozorován později, 3,8 hodiny (prodloužené uvolňování) ve srovnání s 1,3 hodinami (okamžité uvolňování). Jídlo nemá žádný vliv na farmakokinetický profil přípravku Kelzy.

Distribuce

Ethinylestradiol se silně, ale nespecificky váže na sérový albumin (přibližně 98 %) a vyvolává zvýšení sérových koncentrací SHBG (globulin vázající pohlavní hormony). Zdanlivý distribuční objem pro perorální dávku 0,03 mg po jednorázovém podání je mezi 576-625 l.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů. Tyto jsou přítomny jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve 2 fázích charakterizovaných poločasy přibližně 1 hodina a 10–20 hodin, v tomto pořadí. Ethinylestradiol se nevylučuje v nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6. Eliminační poločas metabolitů je přibližně jeden den.

Dienogest

Absorpce

Dienogest má vysokou perorální biologickou dostupnost přes 90 %. Plazmatické profily po opakovaných denních dávkách léčivé formy s prodlouženým uvolňováním (2 mg dienogestu a 20 µg ethinylestradiolu) byly charakterizovány průměrnou C_{max} 59 ng/ml dienogestu pozorovanou při t_{max} 3,8 hodiny. Pozorovaná AUC_{0-24h} byla 732 ngxh/ml dienogestu. Ve srovnání s léčivou formou s okamžitým uvolňováním byla AUC_{0-24h} podobná, ale po opakovaném podávání léčivé formy s prodlouženým uvolňováním byla C_{max} nižší a pozorovaná později.

Jídlo nemá žádný vliv na farmakokinetický profil přípravku Kelzy.

Distribuce

Dienogest se váže na sérový albumin a neváže se na SHBG nebo globulin vázající kortikoidy (CBG). Asi 10 % celkových sérových koncentrací léčiva je přítomno jako volný steroid. 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu dienogestu na sérové proteiny. Zdánlivý distribuční objem dienogestu po jednorázové perorální dávce 1 mg je asi 40 l.

Biotransformace

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s tvorbou endokrinologicky převážně neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou velmi rychle odstraňovány z plazmy, takže v lidské plazmě není pozorován žádný důležitý metabolit kromě nezměněného dienogestu.

Eliminace

Dienogest se po perorálním podání 0,1 mg/kg vylučuje močí a stolicí v poměru asi 3:1. Sérová clearance dienogestu je ~ 64 ml/min a $t_{1/2}$ pro vylučování metabolitů močí je ~14 hodin. Většina metabolitů je eliminována během prvních 24 hodin a přibližně 86 % podané dávky je eliminováno během 6 dnů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie s ethinylestradiolem a dienogestem odhalily očekávané estrogení a progestagení účinky.

Předklinické údaje na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Je však třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormonálně závislých tkání a nádorů.

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že dienogest a ethinylestradiol mohou představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílá tableta (aktivní):

Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E 464)
Povidon
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)

Zelená tableta (placebo):

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Povidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Hypromelóza (E 464)
Triacetin (E 1518)
Polysorbát 80
Oxid titaničitý (E 171)
Hlinitý lak indigokarmínu
Žlutý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Blistr uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC-PE-PVDC/Al) obsahující 24 bílých tablet a 4 zelené tablety.

Velikost balení je 1x 28, 3x 28, 6x 28 a 13x 28.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9
140 00 Praha 4 - Michle
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17/054/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 5. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku naleznete na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz