

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kelzyn 2 mg/0,02 mg depottabletti.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valkoiset depottabletit: yksi tabletti sisältää 2,0 mg dienogestia ja 0,02 mg etinyyliestradiolia  
Vihreät lumetabletit: tabletit eivät sisällä vaikuttavia aineita.

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi valkoinen, vaikuttavia aineita sisältävä depottabletti sisältää 19 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Yksi vihreä kalvopäällysteinen lumetabletti sisältää 56 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Vaikuttavia aineita sisältävä tabletti: valkoinen, pyöreä tabletti. Läpimitta noin 5,0 mm.

Lumetabletit: vihreä, pyöreä tabletti. Läpimitta noin 5,0 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Suun kautta otettava raskauden ehkäisy.

Kelzyn-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Kelzyn-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Antotapa

Suun kautta.

##### Annostus

Tabletit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa, läpipainopakkauksessa esitetystä järjestyksestä. Tabletti otetaan joka päivä. Yksi valkoinen tabletti otetaan kerran päivässä 24 peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen otetaan yksi vihreä tabletti kerran

päivässä 4 päivän ajan. Jokainen uusi pakkaus aloitetaan edellisen pakkauksen viimeisen tabletin jälkeisenä päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua vihreiden lumetablettien (viimeisen rivin) käytön aloittamisesta, eikä se välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

### **Kelzyn-valmisteen käytön aloittaminen**

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä edeltäneen kuukauden aikana:

Tablettien käyttö on aloitettava kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ensimmäinen vuotopäivä). Jos käyttö aloitetaan päivinä 2–5, ensimmäisten 7 päivän aikana on käytettävä lisäehkäisyä jotakin hormonitonta ehkäisymenetelmää (estemenetelmää).

- Vaihto toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletit, ehkäisyrenkas tai ehkäisylaastari):

Kelzyn-valmisteen käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavan (vaikuttavaa ainetta sisältävän) tabletin ottamispäivän jälkeisenä päivänä tai viimeistään viimeisen lumetabletin ottamispäivän tai viimeisen taukopäivän jälkeisenä päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisy-laastari, Kelzyn-valmisteen käyttö on aloitettava renkaan tai laastarin poistamispäivänä tai viimeistään sinä päivänä, jolloin seuraava renkas tai laastari olisi otettu käyttöön.

- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, implantaatti, injektio) tai hormonikierukasta:

Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista voidaan siirtyä käyttämään Kelzyn-valmistetta koska tahansa. Vaihto implantaatista tai ehkäisykierukasta Kelzyn-valmisteseen tapahtuu implantaatin tai kierukan poistopäivänä ja vaihto ehkäisyinjektiosta Kelzyn-valmisteseen taas seuraavana suunniteltuna injektio-päivänä. Joka tapauksessa naisen on käytettävä jotakin hormonitonta menetelmää (estemenetelmää) 7 ensimmäisen Kelzyn-tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen Kelzyn-valmisteen käytön voi aloittaa välittömästi. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.
- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen.
- Kelzyn-valmisteen käyttö aloitetaan 21–28 päivän kuluttua synnytyksestä tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneesta raskauden keskeytymisestä. Jos käyttö aloitetaan myöhemmin, ensimmäisten 7 käyttöpäivän aikana on käytettävä myös hormonitonta lisäehkäisyä (estemenetelmää). Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen lääkkeen käytön aloittamista tai naisen on odotettava spontaanien kuukautisten alkamista.

Käyttö imetyksen aikana, ks. kohta 4.6

### **Annoksen unohtaminen**

Kelzyn-valmisteen ehkäisyteho voi heikentyä, jos valkoisia tabletteja ei oteta säännöllisesti, tämä koskee erityisesti pakkauksen ensimmäisiä tabletteja.

Jos valkoisen vaikuttavan tabletin unohtumisesta on alle **24 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei heikkene. Tabletti otetaan heti ja kaikki seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan.

Jos valkoisen vaikuttavan tabletin unohtumisesta on yli **24 tuntia**, ehkäisytehoa ei enää voida taata. Tässä tilanteessa on otettava huomioon seuraavat kaksi perussääntöä:

1. Vihreiden lumetablettien suositeltava käyttöjakso on 4 päivää. Vaikuttavien tablettien ottamista ei saa keskeyttää yli 4 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin tehokas lamaaminen edellyttää vaikuttavien tablettien ottamista yhtäjaksoisesti vähintään 7 päivän ajan.

Jos tabletti unohtuu, kliinisessä työssä annetaan seuraavat ohjeet:

- Päivät 1-7

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan mahdollisimman pian, vaikka samana päivänä pitäisikin ottaa 2 tablettia. Tämän jälkeen seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraavien päivien käytetään lisäehkäisynä hormonitonta ehkäisymenetelmää, kuten kondomia, kunnes valkoisia vaikuttavia tabletteja on käytetty keskeytyksettä 7 päivää. Jos nainen on ollut yhdynnässä edeltäneen 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden riski on sitä suurempi, mitä useampia tabletteja on jäänyt ottamatta ja mitä lähempänä lumetablettien aloitusta unohtuminen on tapahtunut.

- Päivät 8-14

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan mahdollisimman pian, vaikka samana päivänä pitäisikin ottaa 2 tablettia. Tämän jälkeen seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos nainen on ottanut tabletit oikein seitsemänä unohdusta edeltäneenä päivänä, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos tabletteja on kuitenkin unohtunut useampi kuin yksi, seuraavina päivinä käytetään lisäehkäisynä hormonitonta ehkäisymenetelmää, kunnes valkoisia vaikuttavia tabletteja on käytetty keskeytyksettä 7 päivää.

- Päivät 15-24

Ehkäisyteho heikentymisen riski on todennäköinen, koska seuraava lumetablettivaihe on lähellä. Ehkäisytehon heikentyminen voidaan kuitenkin välttää muuttamalla tablettien käyttöaikataulua. Lisäehkäisyä ei tarvita, jos noudatetaan jompaakumpaa seuraavista ohjeista, ja jos nainen on ottanut tabletit oikein seitsemänä unohdusta edeltäneenä päivänä. Jos näin ei ole, on noudatettavaa ensimmäistä seuraavista ohjeista ja käytettävä lisäehkäisyä, kunnes valkoisia vaikuttavia tabletteja on käytetty keskeytyksettä 7 päivää.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan mahdollisimman pian, vaikka samana päivänä pitäisikin ottaa 2 tablettia. Tämän jälkeen seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan, kunnes kaikki valkoiset tabletit on käytetty. Pakkauksen 4 vihreää lumetablettia hävitetään ja uusi pakkaus aloitetaan saman tien. On hyvin todennäköistä, että tyhjennysvuotoa ei tule ennen toisen läpipainopakkauksen valkoisten vaikuttavien tablettien loppumista. Tiputtelu- tai läpäisyvuotoa voi esiintyä valkoisten tablettien käyttämisen aikana.
2. Valkoisten vaikuttavien tablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää ja siirtyä vihreisiin lumetabletteihin jo tavanomaista aiemmin. Vihreitä lumetabletteja otetaan enintään 4 päivän ajan, mukaan lasketaan päivät, joina tablettien otto unohtui. Tämän jälkeen aloitetaan uusi läpipainopakkaus.

Jos tabletteja on unohtunut, eikä tyhjennysvuotoa tule lumetablettivaiheessa, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Jos yksi tai useampi vihreä tabletti jää ottamatta, sillä ei ole merkitystä, jos edellisen pakkauksen viimeisen valkoisen tabletin ja seuraavan pakkauksen ensimmäisen valkoisen tabletin väli ei ole pitempi kuin 4 päivää. Unohtuneet lumetabletit on hävitettävä, ettei hormonittoman vaiheen kesto pääse pidentymään yli 4 päivään.

### **Ohjeet oksentamisen tai ripulin yhteydessä**

Jos nainen oksentaa tai hänellä on vaikeaa ripulia, imeytyminen voi heikentyä ja lisäehkäisyyn käyttö on tarpeen. Jos oksentaminen tapahtuu 3–4 tunnin kuluessa valkoisen vaikuttavan tabletin ottamisesta, uusi (korvaava) tabletti otetaan mahdollisimman pian. Uusi valkoinen vaikuttava tabletti on otettava 24 tunnin kuluessa tavanomaisesta ottoajankohdasta, jos se on mahdollista. Jos aikaa kuluu yli 24 tuntia, noudatetaan samoja ohjeita kuin jos tabletti olisi unohtunut, ks. kohta 4.2 ”Annoksen unohtaminen”. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottoaikataulua, hänen on otettava ylimääräisiä valkoisia vaikuttavia tabletteja toisesta läpipainopakkauksesta.

### **Tyhjennysvuodon siirtäminen eteenpäin**

Jos nainen haluaa siirtää tyhjennysvuotoa eteenpäin, hänen on jätettävä vihreät lumetabletit ottamatta ja siirryttävä suoraan uuteen Kelzyn-läpipainopakkaukseen. Tyhjennysvuotoa voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, mutta enintään toisen läpipainopakkauksen loppumiseen asti. Toisen pakkauksen käytön aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Kun toisen pakkauksen vihreät lumetabletit on otettu, Kelzyn-tablettien käyttöä jatketaan tavanomaiseen tapaan.

Jos nainen haluaa muuttaa viikonpäivää, jolloin kuukautiset alkavat, hän voi lyhentää seuraavaa vihreiden lumetablettien käyttövaihetta niin monella päivällä kuin haluaa. Mitä lyhyemmäksi lumetablettivaihe jää, sitä todennäköisempää on, että tavanomaista tyhjennysvuotoa ei tule, ja seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- tai tiputteluvuotoa (kuten silloin, kun kuukautisia siirretään eteenpäin).

### **Erityiset potilasryhmät**

#### *Pediatriset potilaat*

Kelzyn-valmistetta saa käyttää vasta, kun kuukautiset ovat alkaneet (ks. kohta 5.1).

#### *Iäkkäät*

Ei oleellinen. Kelzyn-valmistetta ei saa käyttää menopaussin jälkeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kelzyn-valmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksasairaus (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kelzyn-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Saatavilla olevan tiedon perusteella hoitoa ei tarvitse muuttaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin seuraavista tiloista ilmenee ensimmäisen kerran yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - Laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
  - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
  - Suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
  - Useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- Valtimotromboembolia tai sen riski
  - Valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
  - Aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
  - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemian ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
  - Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
  - Monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
    - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
    - vaikea hypertensio
    - vaikea dyslipoproteinemian
- Ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt maksasairaus niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt maksakasvain.
- Tiedossa oleva tai epäilty sukuhormoneista riippuvainen maligniteetti (esim. sukuelinten tai rintojen maligniteetti)
- Emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä.

Kelzyn on vasta-aiheinen, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, jotka sisältävät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä, dasabuviiria, glekapreviiria/pibrentasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviirin/voksilapreviiria (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

Kelzyn-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Kelzyn-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Kelzyn-valmisteen käyttö on lopetettava, jos naiselle kehittyy tromboosi tai sellaista epäillään. Jos naiselle aloitetaan antikoagulaatiohoito, hänen on aloitettava asianmukaisen ehkäisy menetelmä vaihtoehdon käyttö antikoagulaatiohoidon (kumariinit) teratogeenisuuden vuoksi.

##### Verenkiertohäiriöt

##### **Laskimotromboembolian (VTE) riski**

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Muilla valmisteilla, kuten Kelzyn-valmisteella, riski voi olla hieman suurempi. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vasta sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Kelzyn-valmisteseen liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (ks. jäljempänä).

Pieniannoksisia suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (< 50 mikrog etinyyliestradiolia) käyttäville naisille tehdyissä epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että noin 6–12 naiselle 10 000:sta kehittyi VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta noin kuudelle<sup>1</sup> naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää pieniannoksista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyi VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta<sup>2</sup> 8–11 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät dienogestia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0.03 mg) sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyi VTE yhden vuoden aikana.

VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

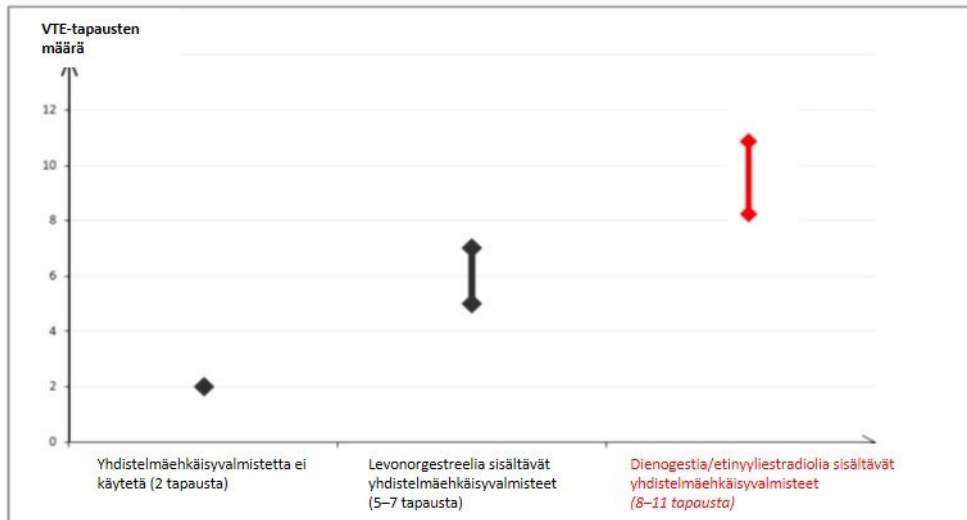
VTE saattaa johtaa kuolemaan 1–2 %:ssa tapauksista.

---

<sup>1</sup>Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

<sup>2</sup>Meta-analyysin tietojen perusteella on arvioitu, että dienogestia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0.03 mg) sisältävän valmisteen käyttäjillä VTE:n riski on lievästi suurempi kuin levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä (riskitehysuhde [HR] 1,57; riskin vaihteluväli 1,07–2,30).

**VTE-tapausten määrä 10 000:ta naista kohti yhden vuoden aikana**



Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

### Laskimotromboemolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko 1).

Kelzyn on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

### **Taulukko: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät**

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa.  Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma  Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa tablettien käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi.  Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Kelzyn-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.

Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttiliureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden aikana ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 ”Raskaus ja imetys”).

### **Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)**

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla;
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä;
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys;
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä;
- pistävä rintakipu;
- vaikea pyörtyys tai huimaus;
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkin näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm. äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön sumeneminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

### **Valtimotromboembolian (ATE) riski**

Epidemiologisissa tutkimuksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön on havaittu liittyvän suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

### **Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät**

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Kelzyn on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä,



mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

## Taulukko 2: Valtimotromboem bolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa.  Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häirtä tapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemiamia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiamia ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

## Valtimotromboem bolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus

- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

### Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulan syövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Vielä ei kuitenkaan ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tämä löydös johtuu seksikäyttäytymisen ja muiden tekijöiden kuten papilloomaviruksen (HPV) sekoittavista vaikutuksista.

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että rintasyöpädiagnoosin suhteellinen riski on hieman suurentunut (RR = 1,24) yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden sisällä yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten rintasyöpädiagnoosien lisääntyminen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä ja niitä äskettäin käyttäneillä naisilla on vähäistä suhteessa rintasyövän elinikäiseen riskiin. Tutkimuksissa ei saatu näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta toteamisesta yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai näiden tekijöiden yhdistelmästä. Yhdistelmäehkäisytabletteja joskus käyttäneillä naisilla rintasyövät todetaan yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja.

Harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on ilmoitettu hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Maksakasvaimen mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa, jos yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on vaikeaa ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä verenvuodosta vatsaonteloon.

Pahanlaatuiset kasvaimet voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan.

### Muut tilat

Naisilla, joilla on anamneesissa tai sukuanamneesissa hypertriglyseridemiaa, voi olla tavallista suurempi riski saada haimatulehdus yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Monilla yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on ilmoitettu vähäistä verenpaineen kohoamista. Kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on suositeltavaa lopettaa ja verenpaine hoitaa varmuuden vuoksi, jos naiselle kehittyy jatkuvasti koholla oleva verenpaine. Tablettien käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia tiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis ja otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Eksogeenisten estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen voi olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toimintakoearvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina uusiutuu. Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukosinsietoon. Ei kuitenkaan ole saatu näyttöä siitä, että

pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien diabeetikkojen lääkitystä tarvitsisi muuttaa. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja on kuitenkin seurattava tarkoin.

Crohnin tauti ja haavainen koliitti saattavat liittyä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön.

Maksaläiskä voi esiintyä silloin tällöin etenkin naisilla, joille kehittyi niitä raskausaikana. Jos naisella on taipumusta saada maksaläiskä, hänen tulee välttää altistumista auringonvalolle tai ultraviolettisäteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

#### Lääkärintarkastus

Ennen Kelzyn-valmisteiden käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Kelzyn-valmisteiden käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

#### Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien teho voi heikentyä esim. tablettien unohtumisen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöiden (ks. kohta 4.2) tai tiettyjen lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

#### Epäsäännölliset vuodot

Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä voi esiintyä epäsäännöllistä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa etenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, on otettava huomioon ei-hormonaaliset syyt ja ryhdyttävä riittäviin diagnostisiin toimiin mahdollisen maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Näihin voi sisältyä myös kaavinta.

Joillakin naisilla ei välttämättä esiinny tyhjennysvuotoa lumetablettijakson aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 kuvattujen ohjeiden mukaisesti, raskaus on epätodennäköinen. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaisesti ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos kaksi tyhjennysvuotoa jää tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

Naisten kuukautispäiväkirjojen perusteella kliinisissä tutkimuksissa todettiin, että niiden naisten prosenttiosuus syklää kohden, joilla esiintyi ylimääräisiä vuotoja sykleissä 2–6, oli 50,5 %. Niiden naisten prosenttiosuus syklää kohden, joilla esiintyi ylimääräisiä vuotoja sykleissä 2–9 oli 41,7 %.

Niiden naisten prosenttiosuus, jotka keskeyttivät osallistumisensa vaiheen III tutkimuksiin LPRI424-301 ja 302 EU:ssa verenvuotoon liittyvän häiritsevän tapahtuman takia oli 1,7 %.

Niiden naisten osuus, joilla oli pitkittynyttä vuotoa (>10 peräkkäistä päivää) oli Kelzyn-valmistetta saaneilla 5,6 % sykleissä 2–9.

Kelzyn-valmisteen käyttäjillä ei välttämättä ole vuotoja lainkaan, vaikka he eivät olisi raskaana. Vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa potilaspäiväkirjojen perusteella vuotoja ei esiintynyt noin 10,5 %:lla tutkittavista sykleissä 2–9.

### **Kelzyn sisältää laktoosia**

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, galaktoosi-intoleranssi, laktaasinpuutos, sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta on tutustuttava samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhtevetöihin.

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Kelzyn-valmisteeseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä käyttäessä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivia lääkkeitä, jotka voivat suurentaa sukupuolihormonien puhdistumaa ja johtaa läpäsivuotoon ja/tai ehkäisyntettämiseen.

### Hoito

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän kuluttua. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon kuluttua. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin 4 viikon ajan.

### Lyhytkestoinen hoito

Entsyymejä indusoivia lääkkeitä käyttävien naisten on käytettävä tilapäisesti estemenetelmää tai muuta ehkäisyntetelmää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos yhdistelmäehkäisytablettipakkauksen vaikuttavat tabletit loppuvat ennen lääkehoidon päättämistä, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava yhdistelmäehkäisytablettipakkaus on aloitettava heti.

### Pitkäkestoinen hoito

Jos nainen käyttää pitkäaikaista lääkehoitoa, jossa vaikuttavana aineena on maksaentsyymejä indusoiva aine, suositellaan toisen luotettavan, hormonittoman ehkäisyntetelmän käyttöä.

*Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa suurentavat lääkeaineet (yhdistelmäehkäisytablettien teho heikentyy entsyymi-induktion vuoksi), esim.*

Barbituraatit, karbamatsapiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsapiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

*Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan vaihtelevasti vaikuttavat lääkeaineet*

Monet HIV-/HCV-proteaasineestäjät ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjät, sekä näiden yhdistelmät voivat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti. Nämä muutokset voivat joissain tapauksissa olla kliinisesti merkittäviä.

Tästä syystä on perehdyttävä samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedon mahdollisten yhteisvaikutusten ja mahdollisten niihin liittyvien suositusten osalta. Epävarmoissa tapauksissa proteaasineestäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

#### *Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa pienentävät lääkeaineet (entsyymi-inhibiittorit)*

Dienogesti on sytokromi P450 (CYP) 3A4:n substraatti. Entsyymi-inhibiittoreiden kanssa mahdollisesti esiintyvien yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai niiden molempien pitoisuutta plasmassa.

60–120 mg/vrk -etorikoksibiannosten on todettu suurentavan plasman etinyyliestradiolipitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi, kun etorikoksibia käytetään 0,035 mg etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa.

#### Kelzyn-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi siis joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2:n substraattien puhdistumaa, mikä johtaa niiden pitoisuuden lievään (esim. teofylliini) tai kohtalaiseen (esim. titsanidiini) suurenemiseen plasmassa.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuvirilla ribaviiriin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

Tästä syystä Kelzyn-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Kelzyn-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden lääkeyhdistelmien käytön päättymisestä.

#### Muut yhteisvaikutukset

##### Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien kuten kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden pitoisuuksiin plasmassa, hiilihidraattineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä laboratorioarvojen viitealueella.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Kelzyn ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Kelzyn-valmisteen käytön aikana, lääkitys on lopetettava välittömästi. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnyttäen epämuodostumien riski ei ole suurentunut, jos nainen on käyttänyt ehkäisytabletteja ennen raskautta, eikä myöskään teratogeenisten vaikutusten riski, jos ehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu haittavaikutuksia tiineyden ja imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Näiden eläimillä saatujen tulosten perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että vaikuttavilla aineilla on haitallinen hormonaalinen vaikutus. Yleisen kokemuksen perusteella ei kuitenkaan ole mitään näyttöä siitä, että yhdistelmäehkäisytablettien käytöllä raskauden aikana olisi haitallinen vaikutus ihmiselle.

Kun Kelzyn-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa maidoneritykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Pieniä määriä ehkäisyvalmisteen vaikuttavia steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävän naisen maitoon. Näillä määrillä voi olla vaikutusta lapseen. Siksi Kelzyn-valmistetta ei pidä käyttää ennen kuin lapsen imetys on lopetettu kokonaan.

### Hedelmällisyys

Kelzyn on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn suun kautta. Lisätietoja vaikutuksesta hedelmällisyyteen, ks. kohta 5.1.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kelzyn-valmisteella ei ole havaittu haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa (1 719 naista) yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia dienogesti 2 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg -valmistetta saaneilla naisilla olivat metrorragia (8,4 %), päänsärky (3,7 %) ja rintojen kipu (3,5 %).

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin usein haittavaikutuksena vuotohäiriöitä (ks. kohta 5.1).

### **Haittavaikutustaulukko**

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaan. Yleisyydet perustuvat kliiniseen tutkimustietoon. Luettelo sisältää kaikki haittavaikutukset, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa dienogesti 2 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg -valmisteelle. Kaikki haittavaikutukset, joiden yleisyydeksi on merkitty ”harvinainen”, ilmenivät vain yhden kerran (yhellä vapaaehtoisella tutkittavalla), joten yleisyys oli < 0,1 %.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math> – <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math> – <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot	Vaginan infektiot <sup>1</sup>	Virtsatieinfektio <sup>2</sup>	Sukuelinherpes, myringiitti	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Rinnan fibroadenooma	
Veri ja imukudos			Leukopenia	
Immuunijärjestelmä				Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Umpieritys		Kilpirauhasen vajaatoiminta	Kilpirauhasen liikatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun häiriö <sup>3</sup> , hyperglykemia	Dyslipidemia, nesteretentio	
Psyykkiset häiriöt	Libidon häiriöt <sup>4</sup> , mielialan muutokset <sup>5</sup>	Ahdistuneisuus <sup>6</sup> , masentunut mieliala, masennus, psykyen häiriöt <sup>7</sup> , unihäiriöt <sup>8</sup>		
Hermosto	Päänsärky <sup>9</sup>	Migreeni <sup>10</sup> , huimaus	Makuaistin häiriö, tuntoaistin heikkeneminen, parestesia	
Silmät			Silmien kutina, näköhäiriö	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Sydän			Sydämentykytys	
Verisuonisto		Hypertensio <sup>11</sup> , tromboottiset tapahtumat <sup>12</sup>	Verenpaineen vaihtelu, hematoomat, kuumat aallot, hämähäkkisuonet, suonikohjut	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina			Nenäverenvuoto	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi vatsakipu <sup>13</sup>	Oksentelu, ripuli, ilmavaivat, vatsan turvotus	Ummetus, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluktiauti, hampaiden tuntoherkkyys	
Iho ja ihonalainen kudos	Akne	Hiustenlähtö, kutina, dermatiitti <sup>14</sup>	Maksaläiskät, ihon kuivuus, ihon häiriöt, nokkosihottuma	

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )	Tunte maton
		liikahikoilu <sup>15</sup> , ihottuma <sup>16</sup>		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu	Nivelkipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus, valkosoluja virtsassa	
Sukupuolielimet ja rinnat	Metrorragia <sup>17</sup> , epämukava tunne rinnoissa <sup>18</sup> , kuukautiskivut <sup>19</sup>	Amenorrea, verenvuoto emättimestä, munasarjakysta, vulvovaginaalinen kuivuus. lantion alueen kipu, vulvovaginaalinen kutina, servikaalinen dysplasia, yhdyntäkipu, kuukautishäiriöt <sup>20</sup> , valkovuoto, vulvovaginaalinen tulehdus	Endometriumin hyperplasia epämukava tunne sukuelimissä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus, perifeerinen edeema, turvotus <sup>21</sup>	Epämukavuus, hitaus, yleinen sairautentunne	
Tutkimukset	Painonnousu <sup>22</sup> , veren TSH-arvon suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen	Veren kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen, veren kolesteroliarvojen suureneminen <sup>24</sup> , maksaentsyymiarvojen suureneminen <sup>25</sup> , painon lasku	Veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen, veren kaliumarvon suureneminen, epänormaali verenpaine, veren prolaktiiniarvon suureneminen, fibriini d-dimeeri -arvon suureneminen, insuliiniresistenssi	

1. Mukaan lukien vulvovaginaalinen sieni-infektio, vulvovaginaalinen kandidaasi ja bakteerivaginoosi
2. Mukaan lukien bakteriuria
3. Mukaan lukien ruokahalun heikkeneminen ja ruokahalun lisääntyminen
4. Mukaan lukien libidon heikkeneminen ja seksuaalinen haluttomuus
5. Mukaan lukien mielialanvaihtelut, muuttunut mieliala, ärtyneisyys, mielialan labiilius, affektiivinen häiriö, välinpitämättömyys ja apaattisuus.
6. Mukaan lukien ahdistuneisuushäiriö, hermostuneisuus, levottomuus, dysforia, ja jännittyneisyys
7. Mukaan lukien psyyken ongelmat, epävakaa persoonallisuushäiriö ja paniikkikohtaus
8. Mukaan lukien unettomuus ja uneliaisuus
9. Mukaan lukien jännityspäänsärky
10. Mukaan lukien aurallinen migreeni
11. Mukaan lukien verenpaineen kohoaminen
12. Mukaan lukien syvä laskimotromboosi, laskimotromboosi ja keuhkoembolia



13. Mukaan lukien alavatsakipu ja ylävatsakipu
14. Mukaan lukien atooppiin dermatiitti, allerginen dermatiitti, perioraalidermatiitti
15. Mukaan lukien yöhikoilu
16. Mukaan lukien makulaarinen ihottuma
17. Mukaan lukien verenvuoto kohdusta
18. Mukaan lukien rintojen kipu, rintojen turvotus, rintojen suureneminen ja rintojen arkuus
19. Mukaan lukien kuukautisia edeltävä kipu
20. Mukaan lukien oligomenorrea, epäsäännölliset kuukautiset, menorragia, polymenorea
21. Mukaan lukien ääreisosien turvotus, yleistynyt edeema ja turvotus
22. Mukaan lukien lihavuus
23. Mukaan lukien hypertriglyseridemia
24. Mukaan lukien hyperkolesterolemia
25. Mukaan lukien suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut GT-arvo

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia on ilmoitettu yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, ja ne on kuvattu tarkemmin kohdassa 4.4.

### Kasvaimet

- Rintasyöpädiagnoosien frekvenssi on hyvin lievästi suurentunut ehkäisytablettien käyttäjillä. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän riskiin koko elinaikana. Syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta.
- Maksakasvaimet
- Kohdunkaulan syöpä

### Muut tilat

- Naiset, joilla on hypertriglyseridemia (suurentunut haimatulehdusriski yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä)
- Hypertensio
- Seuraavat sairaudet voivat ilmetä tai vaikeutua, mutta yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole varmuutta: kolestaasiin liittyvä ikterus, sappikivimuodostus, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis; otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen
- Maksan toiminnan häiriöt
- Glukoosinsiedon muutokset tai vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin
- Crohnin tauti, haavainen koliitti
- Maksaläiskät

### Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymien indusoijien) ja ehkäisytablettien yhteisvaikutukset voivat johtaa läpäisyvuotoon ja/tai ehkäisyn pettämiseen (ks. kohta 4.5).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Suun kautta annetun etinyyliestradiolin ja dienogestin akuutti toksisuus on hyvin vähäistä. Jos esimerkiksi lapsi ottaa useita Kelzyn-tabletteja yhtä aikaa, on epätodennäköistä, että tämä aiheuttaisi toksisuusoireita. Tällaisessa tapauksessa mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja odottamaton vuoto. Vähäistä verenvuotoa emättimestä voi ilmetä jopa nuorilla tytöillä ennen menarkea, jos he ottavat vahingossa tätä lääkevalmistetta. Spesifistä hoitoa ei normaalisti tarvita. Tukihoidoa annetaan tarvittaessa.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet

ATC-koodi: G03AA

##### Toimintamekanismi

Kelzyn-valmisteiden ehkäisyteho perustuu useiden tekijöiden yhteisvaikutukseen. Tärkeimpänä tekijänä pidetään ovulaation estymistä.

Kelzyn sisältää dienogestia ja etinyyliestradiolia. Dienogesti on nortestosteronijohdos, jolla ei ole androgeenista vaikutusta, vaan antiandrogeeninen vaikutus, joka on voimakkuudeltaan noin kolmasosa syproteroniasetaatin vaikutuksesta. Dienogesti sitoutuu ihmisen kohdun progesteronireseptoreihin affiniteetilla, joka vastaa noin 10 %:a progesteronin suhteellisesta affiniteetista. Huolimatta sen matalasta affiniteetista progesteronireseptoreihin dienogestilla on voimakas progesteronivaikutus *in vivo*. Dienogestilla ei ole merkittävää androgeeni-, mineralokortikoidi- eikä glukokortikoidivaikutusta *in vivo*.

Etinyyliestradioli on voimakas suun kautta otettavana aktiivinen syntetinen estrogeeni, jota käytetään laajalti ehkäisyvalmisteissa.

##### Kliininen teho ja turvallisuus

Kelzyn-valmisteella on tehty kaksi eurooppalaista vaiheen III kliinistä monikeskustutkimusta. Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä laskettiin seuraavat Pearl-luvut (95 %:n luottamusvälin yläraja):

Pearl-luku (18–35-vuotiaat), käyttäjävirhe + menetelmävirhe: 0,2 (95 %:n luottamusvälin yläraja 0,77).

Pearl-luku (18–45-vuotiaat) käyttäjävirhe + menetelmävirhe: 0,2 (95 %:n luottamusvälin yläraja 0,64). Pearl-luvut laskettiin eurooppalaisissa vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa saadun altistuskiertojen lukumäärän perusteella. Altistuskiertoiksi määriteltiin 28:n päivän kierto, josta oli saatavilla vähintään

yksi Kelzyn-valmisteen ottamiseen liittyvä päiväkirjamerkintä. Lisäksi kierto katsottiin altistuskierroksi, jos tutkittava tuli kyseisen kierron aikana raskaaksi, riippumatta siitä, oliko kierron pituus 28 päivää vai ei.

#### Kelzyn-valmisteen käyttäjien yhdistetyt Pearl-luvut tutkimuksista LPRI-424/301 ja LPRI-424/302

*Naisilla, jotka käyttivät Kelzyn-valmistetta enintään 13 x 28 päivän syklin tutkimuksissa LPRI-424/301 ja LPRI-424/302, todettiin valmisteen käytön aikana yhteensä kaksi varmistettua raskautta, joista toiseen liittyi menetelmävirhe ja toiseen käyttäjävirhe. Molemmat raskaudet ilmoitettiin osallistujilla, joiden ikä oli ≤ 35 vuotta. Seuraavassa taulukossa esitetään katsaus kiertojen lukumäärään ja kokonais- Pearl-lukuihin (PI), arvioitavissa oleviin kiertoihin perustuvat PI:t ja menetelmävirheiden PI:t (varmistetut raskaudet) esitetään kaikille naisille ja erikseen enintään 35-vuotiaille.*

	<b>Kelzyn</b>	
	<b>Ikä ≤ 35 vuotta</b> N = 1 309	<b>Kaikki naiset</b> N = 1 576
<b>Kokonais -Pearl-luku</b>		
Altistuskiertoja yhteensä	12 126	14 597
Varmistettu raskaus käytön aikana (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl-luku (95 %-n lv)	0,2 (0,03; 0,77)	0,2 (0,02; 0,64)
<b>Pearl-luku arvioitavissa oleville kierroille</b>		
Arvioitavissa olevia kiertoja yhteensä	9 624	11 808
Varmistettu raskaus käytön aikana (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl-luku (95 %-n lv)	0,3 (0,03; 0,98)	0,2 (0,03; 0,8)
<b>Pearl-luku menetelmävirheille</b>		
Täydellisiä kiertoja yhteensä	6 415	8 006
Varmistettu raskaus käytön aikana (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl-luku (95 %-n lv)	0,4 (0,05; 1,46)	0,3 (0,04; 1,17)

*Kumulatiivinen 13:n kierron raskauksien määrä (95 %-n lv) kaikilla Kelzyn-valmisteen käyttäjillä (FAS) molemmissa tutkimuksissa oli 0,15 (0,00; 0,36) ja enintään 35-vuotiaiden alaryhmässä 0,18 (0,00; 0,43).*

#### Pediatriset potilaat

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiailla nuorilla on vain vähän kliinistä tietoa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Kelzyn käytöstä pediatrisen tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnetyn käyttöaiheen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

## Etinyyliestradioli

### Imeytyminen

Suun kautta otetun etinyyliestradiolin biologinen hyötyosuus on keskimäärin noin 45 %, mutta yksilöllinen vaihtelu on suuri, vaihteluväli on noin 20–65 %. Kun depotvalmistetta (2 mg dienogestia ja 20 mikrog etinyyliestradiolia) käytettiin säännöllisesti päivittäin, etinyyliestradiolin plasmaprofiileissa oli tyypillistä keskimääräinen  $C_{\max}$ -arvo 64 pg/ml, joka havaittiin, kun  $t_{\max}$ -arvo oli 3,8 tuntia. Todettu  $AUC_{0-24h}$ -arvo oli 706 pg×h/ml etinyyliestradiolia. Välittömästi lääkeainetta vapauttavaa yhdisteeseen verrattuna  $t_{\max}$ -arvo todettiin myöhemmin, 3,8 tunnin kohdalla (depot) verrattuna 1,3 tuntiin (välittömästi vapauttava). Ruoka ei vaikuta Kelzyn-valmisteen farmakokineettiseen profiiliin.

### Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 98-prosenttisesti) mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin ja indusoi sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuuden suurenemista seerumissa. Yksittäisen suun kautta otetun 0,03 mg:n etinyyliestradioliannoksen näennäinen jakautumistilavuus on 576–625 l.

### Biotransformaatio

Etinyyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta. Reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloitua ja metyloitua metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa vapaina metaboliitteina tai konjugoituneina glukuronidien tai sulfaattien kanssa.

### Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaikat ovat noin 1 tunti ja 10–20 tuntia. Etinyyliestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metaboliittien eliminaation puoliintumisaika on noin 1 vrk.

## Dienogesti

### Imeytyminen

Suun kautta otetun dienogestin biologinen hyötyosuus on yli 90 %. Kun depotvalmistetta (2 mg dienogestia ja 20 mikrog etinyyliestradiolia) käytettiin säännöllisesti päivittäin, dienogestin plasmaprofiileissa oli tyypillistä keskimääräinen  $C_{\max}$ -arvo 59 ng/ml, joka havaittiin, kun  $t_{\max}$ -arvo oli 3,8 tuntia. Todettu  $AUC_{0-24h}$ -arvo oli 732 ng×h/ml etinyyliestradiolia. Välittömästi lääkeainetta vapauttavaa yhdisteeseen verrattuna  $AUC_{0-24h}$ -arvo oli samanlainen, mutta  $C_{\max}$ -arvo oli pienempi ja se todettiin myöhemmin depotvalmistetta toistuvasti käytettäessä. Ruoka ei vaikuta Kelzyn-valmisteen farmakokineettiseen profiiliin.

### Jakautuminen

Dienogesti sitoutuu seerumin albumiiniin eikä sitoudu SHBG:hen eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Noin 10 % lääkkeen kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaassa steroidimuodossa, ja 90 % on sitoutuneena epäspesifisesti albumiiniin. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden suureneminen ei vaikuta dienogestin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Dienogestin näennäinen jakautumistilavuus on noin 40 l yksittäisen, suun kautta otetun 1 mg:n annoksen jälkeen.

### Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu lähinnä hydroksylaation ja konjugaation kautta, jolloin muodostuu endokrinologisesti pitkälti inaktiivisia metaboliitteja. Nämä metaboliitit poistuvat nopeasti plasmasta, joten ihmisplasmassa ei todeta muuttumattoman dienogestin lisäksi merkittäviä metaboliitteja.

### Eliminaatio

Suun kautta otetun 0,1 mg/kg dienogestiannoksen jälkeen dienogesti erittyy virtsaan ja ulosteeseen suhteessa 3:1. Seerumin dienogestin puhdistuma on noin 64 ml/min ja virtsaan erittyvien metaboliittien erityksen  $t_{1/2}$ -arvo on noin 14 tuntia. Pääosa metaboliiteista eliminoituu ensimmäisten 24 tunnin kuluessa, ja noin 86 % annetusta annoksesta eliminoituu 6 päivässä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Etinyliestradiolia ja dienogestia koskevat prekliiniset tutkimukset vahvistavat, että lääkeaineilla on odotetut estrogeeni- ja progestiini-vaikutukset.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevista tavanomaisista tutkimuksista saadut prekliiniset tiedot eivät osoittaneet erityistä riskiä ihmisellä. On kuitenkin otettava huomioon, että sukupuolihormonit voivat stimuloida erilaisten hormoniriippuvaisen kudosten ja kasvainten kasvua.

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on osoitettu, että dienogesti ja etinyliestradioli saattavat muodostaa riskin vesiympäristölle (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Valkoinen tabletti (vaikuttavia aineita sisältävä tabletti):

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (E464)  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Kalvopäällyste*

Polyvinyylialkoholi – osittain hydrolysoitu  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (E1521)  
Talkki (E553b)

Viherä tabletti (lume):

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni  
Kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Kalvopäällyste*

Hypromelloosi (E464)  
Triasetiini (E1518)  
Polysorbaatti 80  
Titaanidioksidi (E171)  
Indigokarmiini, aluminium lake  
Keltainen rautaoksidi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä valmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa suojassa valolta.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC-PE-PVDC/Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 24 valkoista tablettia ja 4 vihreää tablettia.

Pakkauskoot 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28 ja 13 x 28 kalvopäällysteistä tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste saattaa muodostaa riskin ympäristölle (ks. kohta 5.3).

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Exeltis Healthcare S.L.  
Avenida Miralcampo 7  
Polígono Industrial Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
Espanja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42227

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.03.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kelzyn 2 mg/0,02 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vita depottabletter: En tablett innehåller 2 mg dienogest och 0,02 mg etinylestradiol.  
Gröna placebotabletter: Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

### Hjälpämne med känd effekt

En vit aktiv depottablett innehåller 19 mg laktos (som laktosmonohydrat).

En grön filmdragerad placebotablett innehåller 56 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottabletter.

Den aktiva tabletten är en vit, rund tablett, cirka 5 mm i diameter.

Placebotabletten är en grön, rund tablett, cirka 5 mm i diameter.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Oral hormonell antikonception.

Vid beslut att förskriva Kelzyn ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), samt risken för VTE med Kelzyn jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Administreringsätt

Oral användning.

#### Dosering

Tabletterna måste tas varje dag vid ungefär samma tid, vid behov med lite vätska, i den ordningsföljd som visas på blistret. Tabletterna ska tas kontinuerligt. En vit tablett tas dagligen 24 dagar i följd, varefter en grön tablett tas 4 dagar i följd. Nästa förpackning påbörjas dagen efter att den sista tabletten i föregående förpackning tagits. Bortfallsblödning börjar vanligen på dag 2-3 efter att den första gröna tabletten (sista raden) tagits och har kanske inte avklingat när nästa blister påbörjas.



## Hur behandling med Kelzyn inleds

- Inget hormonellt preventivmedel har använts under föregående månad:  
Tablettintaget ska inledas på den första dagen i kvinnans naturliga menscykel (dvs. på den första menstruationsdagen). Om intaget påbörjas mellan dag 2 och 5 ska ett icke-hormonellt preventivmedel (barriärmetod) dessutom användas under de första 7 dagarna med tablettintag.
- Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerat p-piller, p-ring, p-plåster)  
Kvinnan ska helst börja med Kelzyn på dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten med aktiva substanser) av föregående kombinerade p-piller, men senast på dagen efter det föregående kombinerade p-pillrets vanliga intervall utan tabletter eller med placebotabletter. Om p-ring eller p-plåster har använts ska kvinnan helst börja använda Kelzyn samma dag som p-ringen eller p-plåstret tas bort, men senast den dag då en ny p-ring eller ett nytt p-plåster skulle ha applicerats.
- Byte från en metod med enbart gestagen (minipiller, p-stav eller p-spruta) eller från en gestagenfrisättande spiral:  
Kvinnan kan byta från minipiller vilken dag som helst (från p-stav eller spiral på samma dag som p-staven/spiralen tas ut, från p-spruta samma dag som nästa injektion skulle ha givits), men i samtliga dessa fall ska kvinnan rådas att använda en kompletterande barriärmetod under de 7 första dagarna med tablettintag.
- Efter abort/missfall i första trimestern:  
Kvinnan kan omedelbart börja ta Kelzyn. I sådant fall behöver hon inte använda något kompletterande preventivmedel.
- Efter förlossning eller abort/missfall i andra trimestern:  
Kvinnan ska rådas att börja på dag 21 till 28 efter en förlossning eller abort/missfall i andra trimestern. Vid start senare ska kvinnan rådas att använda en barriärmetod de första 7 dagarna. Om samlag redan skett, ska graviditet uteslutas innan kvinnan börjar använda kombinerade p-piller eller också måste hon vänta till den första menstruationen.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

## Hantering av glömda tabletter

Den graviditetsskyddande effekten kan minska om vita tabletter glöms bort, i synnerhet om de första dagarnas tabletter i ett blister glöms bort.

Om kvinnan tar den vita aktiva tabletten **mindre än 24 timmar** för sent, är graviditetsskyddet inte försämrat. Kvinnan ska ta tabletten så snart hon kommer ihåg det och sedan ta efterföljande tabletter vid den vanliga tiden.

Om kvinnan tar en vit aktiv tablett **mer än 24 timmar för sent** kan graviditetsskyddet vara försämrat. Glömda tabletter kan hanteras enligt följande två grundregler:

1. Det rekommenderade intervallet med hormonfria tabletter är 4 dagar, intaget av aktiva tabletter ska aldrig avbrytas i mer än 4 dagar.
2. För att hämma hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln, och därigenom hämma ägglossning, måste aktiva tabletter tas utan avbrott sju dagar i följd.

Därför kan följande anvisningar lämnas i klinisk praktik:

- Dag 1-7

Användaren ska ta den senast glömda tablett snarast möjligt, även om det innebär att två tabletter tas samtidigt. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på den vanliga tiden. Dessutom ska en barriärmetod, t.ex. kondom, användas tills hon utan avbrott har tagit vita aktiva tabletter under 7 dagar. Om kvinnan har haft samlag under de föregående 7 dagarna, ska risken för graviditet beaktas. Ju fler tabletter som glöms bort och ju närmare tabletterna är perioden med placebotabletter, desto större är risken för graviditet.

- Dag 8-14

Användaren ska ta den senast glömda tablett snarast möjligt, även om det innebär att två tabletter tas samtidigt. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på den vanliga tiden. Förutsatt att kvinnan har tagit tabletterna i rätt tid på de 7 dagarna före den första glömda tablett, behövs inget extra preventivmedel. Om kvinnan har glömt fler än 1 tablett, ska hon dock rådask att använda extra preventivmedel tills hon utan avbrott har tagit vita aktiva tabletter under 7 dagar.

- Dag 15-24

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande på grund av den kommande perioden med placebotabletter. Genom att justera schemat för tablettintag går det dock fortfarande att förhindra försämring av graviditetsskyddet. Om kvinnan använder ett av följande två alternativ behöver inget extra preventivmedel användas, förutsatt att alla tabletter togs korrekt under de 7 dagarna före den första glömda tablett. Om så inte är fallet, ska hon använda det första av dessa två alternativ och använda extra preventivmedel tills hon utan avbrott har tagit vita aktiva tabletter 7 dagar i följd.

1. Användaren ska ta den senast glömda tablett snarast möjligt, även om det innebär att två tabletter tas samtidigt. Därefter fortsätter hon att ta tabletter vid den vanliga tiden tills de vita aktiva tabletterna är slut. De 4 gröna placebotabletterna från den sista raden måste kasseras. Nästa blister måste påbörjas direkt. Det är inte troligt att användaren får en bortfallsblödning förrän de vita tabletterna i nästa blister är slut, men stänklödning eller genombrottsblödning kan förekomma under de dagar då vita aktiva tabletter tas.
2. Kvinnan kan också rådask att avbryta intaget av vita aktiva tabletter från det aktuella blistret. Därefter ska hon ta de gröna placebotabletterna från den sista raden i upp till 4 dagar, inräknat de dagar då hon glömde tabletter, och sedan fortsätta med nästa blister.

Om kvinnan har glömt tabletter och sedan inte får någon bortfallsblödning under perioden med placebotabletter, ska risken för graviditet beaktas.

Felaktigt intag av en eller flera av de gröna tabletterna har ingen betydelse, förutsatt att intervallet mellan den sista vita aktiva tablett i det aktuella blistret och den första vita aktiva tablett i nästa blister inte är längre än fyra dagar. Glömda placebotabletter ska kasseras för att undvika ett längre hormonfritt intervall än 4 dagar.

## Råd vid gastrointestinala störningar

Vid svåra gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan det hända att absorptionen är ofullständig och ytterligare preventivmedel ska då användas. Vid kräkning 3-4 timmar efter intag av en vit aktiv tablett ska en ny tablett tas snarast möjligt som ersättning. Den nya vita tabletten ska om möjligt tas inom 24 timmar från den vanliga tiden för tablettintag. Om det går mer än 24 timmar, gäller det råd om glömda tabletter som lämnas i avsnitt 4.2 ”*Hantering av glömda tabletter*”. Om kvinnan inte vill ändra sitt vanliga schema för tablettintag, måste hon ta den extra vita aktiva tabletten från ett annat blister.

## Senareläggning av en bortfallsblödning

Om kvinnan vill senarelägga en bortfallsblödning, ska hon fortsätta med nästa blister med Kelzyn utan att ta de gröna placebotabletterna från den aktuella kartan. Intaget kan fortsätta så länge som önskas, dock som längst till slutet av nästa blister. Under intaget av nästa blister kan en icke-schemalagd blödning eller stänklödning förekomma. Regelbundet intag av Kelzyn återupptas sedan efter det vanliga 4-dagarsintervallet med intag av placebotabletter.

Om kvinnan vill ändra startdag för bortfallsblödningar till en annan veckodag än den dag hon är van vid enligt nuvarande schema, kan hon rådask att förkorta kommande period med gröna placebotabletter med så många dagar som hon önskar. Ju kortare intervallet blir, desto större är risken att kvinnan inte får någon bortfallsblödning och att hon får en icke-schemalagd blödning eller stänklödning under användningen av nästa blister (på samma sätt som när en bortfallsblödning senareläggs).

## Ytterligare information för särskilda patientgrupper

### *Pediatrisk population*

Kelzyn är endast avsett för användning efter menarke (se avsnitt 5.1).

### *Äldre patienter*

Ej relevant. Kelzyn är inte avsett för användning efter menopaus.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Kelzyn är kontraindicerat hos kvinnor med allvarlig leversjukdom (se avsnitt 4.3).

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Kelzyn har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Tillgängliga data tyder inte på att behandlingen behöver ändras för denna patientpopulation.

## 4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av de listade tillstånden skulle debutera under användning av kombinerade hormonella preventivmedel, måste produkten sättas ut omedelbart.

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE).
  - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
  - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V-Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
  - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).

- Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE).
  - Arteriell tromboembolism – pågående ATE, anamnes på ATE (t.ex. hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris).
  - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA).
  - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
  - Anamnes på migrän med fokala neurologiska symtom.
  - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
    - diabetes mellitus med vaskulära symtom
    - allvarlig hypertoni
    - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t.ex. i könsorganen eller bröstet).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.

Kelzyn är kontraindicerat för samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Varningar

Vid förekomst av något av de tillstånd eller någon av de riskfaktorer som anges nedan ska lämpligheten att använda Kelzyn diskuteras med kvinnan.

I händelse av försämring eller debut av dessa tillstånd eller riskfaktorer ska kvinnan rådaskontaktas att kontakta läkare för att ta ställning till om användningen av Kelzyn ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad trombos måste kombinerade hormonella preventivmedel sättas ut. Om antikoagulationsbehandling inleds, ska ett adekvat alternativt preventivmedel sättas in med tanke på de teratogena effekterna av antikoagulantia (kumariner).

##### Cirkulatoriska rubbningar

##### **Risk för venös tromboembolism (VTE)**

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimato eller noretisteron är associerade med den lägsta risken för VTE. Andra kombinerade hormonella preventivmedel, inklusive Kelzyn, kan vara förenade med en något högre risk. Beslutet att använda en annan produkt än den med lägst risk för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Kelzyn, hur hennes aktuella riskfaktorer påverkar denna risk och att hennes VTE-risk är som störst under det första**

**användningsåret. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel sätts in igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period på ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Epidemiologiska studier på kvinnor som använder ett lågdos kombinerat hormonellt preventivmedel (< 50 µg etinylestradiol) har funnit att 6 till 12 av 10 000 kvinnor kommer att utveckla en VTE under ett år.

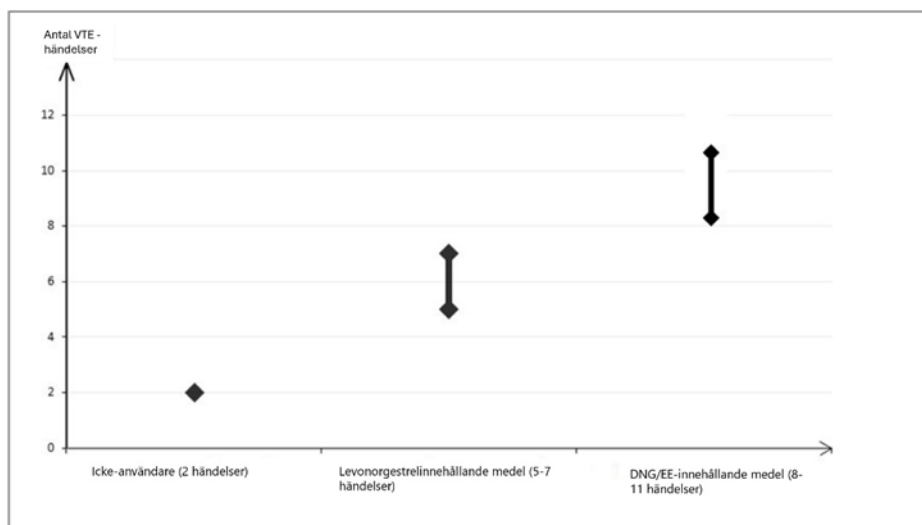
Man uppskattar att cirka 6<sup>3</sup> av 10 000 kvinnor som använder ett lågdos kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande levonorgestrel kommer att utveckla en VTE under ett år.

På basis av data från studier på kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande dienogest och etinylestradiol 2 mg/0,03 mg, beräknades<sup>4</sup> att mellan 8 och 11 av 10 000 kvinnor kommer att utveckla en VTE under ett år.

Detta antal fall av VTE per år är mindre än det antal händelser som förväntas under graviditet eller postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

#### Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats i andra blodkärl hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

<sup>3</sup>Mittpunkten i intervallet 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med icke-användning med ett intervall på 2,3 till 3,6.

<sup>4</sup>Baserat på data från en metaanalys beräknades att VTE-risken för användare av dienogest/etinylestradiol 2 mg/0,03 mg är något högre jämfört med risken för användare av kombinerade p-piller innehållande levonorgestrel (riskkvot 1,57 med ett riskintervall på 1,07 till 2,30).

## **Risikfaktorer för VTE**

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se Tabell 1 1).

Kelzyn är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venös trombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har fler än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall ska hennes totala risk för VTE beaktas. Om risknyttaförhållandet bedöms vara negativt ska inte ett kombinerat hormonellt preventivmedel förskrivas (se avsnitt 4.3).

**Tabell 1: Riskfaktorer för VTE**

<b>Risikfaktor</b>	<b>Kommentar</b>
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om även andra riskfaktorer föreligger.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande trauma.  Anm.: Tillfällig immobilisering, inklusive flygresor längre än 4 timmar, kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av tabletten (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och att inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod ska användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling ska övervägas om Kelzyn inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos syskon eller förälder, särskilt i relativt unga år, dvs. före 50 års ålder).	Vid misstanke om ärftlig predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som är förknippade med VTE.	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.
Stigande ålder	Framför allt över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit för debut eller progression av ventrombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning”, se avsnitt 4.6).

### **Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeemboli)**

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan innefatta:

- ensidig svullnad av benet och/eller foten eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet; röd eller missfärgad hud på benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan innefatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan åtföljas av hemoptys
- skarp bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Några av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Vid ocklusion i ögat kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synbortfall. Ibland kan synbortfall uppträda nästan omedelbart.

### **Risk för arteriell tromboembolism (ATE)**

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

### **Risikfaktorer för ATE**

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se Tabell 2). Kelzyn är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig riskfaktor eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har fler än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall ska hennes totala risk beaktas. Om risk-nyttförhållandet bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

**Tabell 2: Riskfaktorer för ATE**

<b>Risikfaktor</b>	<b>Kommentar</b>
Stigande ålder	Framför allt över 35 år.
Rökning	Kvinnor ska avrådas från att röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	

<b>Risikfaktor</b>	<b>Kommentar</b>
Fetma (kroppsmasseindex över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos syskon eller förälder särskilt i relativt unga år, dvs. före 50 års ålder).	Vid misstanke om ärftlig predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	Ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl till omedelbar utsättning.
Andra medicinska tillstånd som är associerade med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

### Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan innefatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, särskilt på ena sidan av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsligt svårt se med ett öga eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan krampanfall.

Tillfälliga symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på hjärtinfarkt kan innefatta:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck- eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller känsla av kvävning
- svettningar, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

### Tumörer

I några epidemiologiska studier har en ökad risk för livmoderhalscancer hos långtidsanvändare av kombinerade p-piller rapporterats, men det råder fortfarande oenighet om i vilken omfattning detta fynd kan tillskrivas störfaktorer i form av sexualvanor och andra faktorer, som humant papillomvirus (HPV).



En metaanalys från 54 epidemiologiska studier rapporterade att kvinnor som använder kombinerade p-piller har en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få diagnosen bröstcancer. Under loppet av 10 år efter utsättning av kombinerade p-piller återgår denna ökade risk gradvis till den åldersrelaterade bakgrundsrisk. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av bröstcancerdiagnoser hos dem som använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller litet jämfört med den totala risken att få bröstcancer. Dessa studier ger inte några belegg för ett orsakssamband. Det observerade mönstret med ökad risk kan bero på att diagnosen ställs tidigare hos användare av kombinerade p-piller, en biologisk effekt av de kombinerade p-pillren eller en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt kombinerade p-piller tenderade att vara mindre avancerade än hos dem som aldrig använt kombinerade p-piller.

I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör ska övervägas som differentdiagnos vid förekomst av övre buksmärta, förstörd lever eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som tar kombinerade p-piller.

Maligna tumörer kan vara livshotande eller dödliga.

#### Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller familjeanamnes med hypertriglyceridemi, kan löpa ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar ovanligt. Om konstant förhöjt blodtryck utvecklas under användning av kombinerade p-piller, bör dock läkaren av försiktighetsskäl sätta ut det kombinerade p-pillret och behandla hypertonin. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med ett kombinerat p-piller återupptas om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.

Följande tillstånd har rapporterats debutera eller försämrats i samband med både graviditet och användning av kombinerade p-piller, men entydiga belegg för ett samband med kombinerade p-piller saknas: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, graviditetsherpes, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med kombinerade p-piller tills levervärdena har normaliserats. Vid återkomst av kolestatisk ikterus som tidigare förekommit under graviditet eller tidigare användning av könssteroider, måste kombinerade p-piller sättas ut.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns det inga belegg för att den terapeutiska regimen behöver ändras hos diabetiker som använder lågdos kombinerade p-piller (< 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes ska dock observeras noga.

Crohns sjukdom och ulcerös kolit kan vara förknippade med användning av kombinerade p-piller.

Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under en tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika exponering för solljus och ultraviolet strålning medan de använder detta läkemedel.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord.

Kvinnor ska rådaskontaktaläkare vid humörförändringar och depressiva symtom, även kort efter behandlingsstart.

#### Läkarundersökningar / konsultation

Innan behandling med Kelzyn påbörjas eller sätts in på nytt ska en fullständig anamnes (inklusive familjeanamnes) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras vägled av kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med Kelzyn jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symptomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noga läsa bipacksedeln och följade råd som ges där. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnor ska upplysas om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hivinfektion (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar.

#### Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försämraskvid t.ex. glömda tabletter (se avsnitt 4.2), gastrointestinala störningar (se avsnitt 4.2) eller när vissa andra läkemedel tas samtidigt (se avsnitt 4.5).

#### Oregelbundna blödningar

Oregelbunden blödning (stänksblödning eller genombrottsblödning) kan förekomma med alla kombinerade p-piller, särskilt under de första månadernas användning. Utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar är därför meningsfull först efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Om blödning eller blödningsavvikelse kvarstår eller förekommer efter tidigare regelbundna cykler, ska icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Detta kan även inkludera skrapning.

Det kan hända vissa kvinnor inte får bortfallsblödningen under perioden med placebotabletter. Om det kombinerade p-pillret har tagits enligt anvisningarna som beskrivs i avsnitt 4.2, är en graviditet osannolik. Om tabletterna inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblir, måste graviditet uteslutas innan användningen av kombinerade p-piller fortsätter.

Baserat på kvinnors dagböcker från kliniska studier var procentandelen kvinnor per cykel som fick icke-schemalagda blödningar under cykel 2–6 50,5 %. Procentandelen kvinnor per cykel som fick icke-schemalagda blödningar under cykel 2–9 var 41,7 %.

Procentandelen kvinnor som avbröt fas III-studierna LPRI424-301 och 302 i EU på grund av en biverkning relaterad till blödning var 1,7 %.

Antalet deltagare med långvarig blödning (> 10 dagar i följd) för Kelzyn var 5,6 % under cykel 2-9.

Det kan hända att användare av Kelzyn inte får någon blödning även om de inte är gravida. Baserat på patientdagböcker från en jämförande klinisk studie fick cirka 10,5 % av deltagarna inte någon blödning under cykel 2-9.

## **Kelzyn innehåller laktos**

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Förskrivningsinformationen för samtidigt använda läkemedel ska konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

### Andra läkemedels effekter på Kelzyn

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer. Sådana interaktioner kan leda till ökad clearance av könshormoner, som i sin tur kan leda till genombrottsblödning och/eller försämrad preventiv effekt.

### Hantering

Enzyminduktion kan observeras redan efter några få dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses i allmänhet inom några få veckor. Efter utsättning av läkemedelsbehandlingen kan enzyminduktionen kvarstå i cirka 4 veckor.

### Korttidsbehandling

Kvinnor som står på behandling med läkemedel som inducerar leverenzymer ska tillfälligt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod utöver det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under hela perioden med administrering av samtidigt läkemedel och under 28 dagar efter behandlingens slut. Om läkemedelsbehandlingen pågår längre än p-pillren i blistret räcker, måste placebotabletterna kasseras och nästa blister med kombinerade p-piller påbörjas direkt.

### Långtidsbehandling

Kvinnor som står på långtidsbehandling med aktiva substanser som inducerar leverenzymer rekommenderas ett icke-hormonellt preventivmedel.

*Substanser som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskad effekt av p-pillren på grund av enzyminduktion), t.ex.:*

Barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och möjligen även oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin och produkter innehållande örtpreparatet johannesört (*hypericum perforatum*).

*Substanser med varierande effekter på clearance av kombinerade p-piller*

Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många hiv/HCV-proteashämmare och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare, liksom kombinationer av dessa, både öka och minska plasmakoncentrationen av östrogen och progestin. Dessa förändringar kan ibland vara kliniskt betydelsefulla.

Därför ska förskrivningsinformationen för samtliga hiv/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella relaterade rekommendationer. Vid osäkerhet ska kvinnor som står på proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare dessutom använda barriärmetod.

*Substanser som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare)*

Dienogest är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A4. Den kliniska betydelsen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av östrogenet eller progestinet eller båda.

Etoricoxibdoser på 60 till 120 mg/dag har visats öka plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4- respektive 1,6-faldigt när de tagits samtidigt med ett kombinerat p-piller innehållande 0,035 mg etinylestradiol.

### Effekter av Kelzyn på andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Därmed kan plasma- och vävnadskoncentrationerna antingen öka (t.ex. cyklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat med en liten (t.ex. teofyllin) eller måttlig (t.ex. tizanidin) ökning av deras plasmakoncentration som följd.

### Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska studier på patienter som behandlades för infektioner med hepatit C-virus (HCV) med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, sågs transaminasstegringar (ALAT) till mer än 5 gånger högre än den övre normalgränsen (ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sågs ALAT-stegringar hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3).

Användare av Kelzyn måste därför byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan behandling med dessa läkemedelskombinationer sätts in. Kelzyn kan återinsättas 2 veckor efter att behandlingen med dessa läkemedelskombinationer avslutas.

### Andra former av interaktioner

#### Laboratorietester

Användning av steroider för antikonception kan påverka vissa laboratorieparametrar, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom gränserna för normala laboratorievärden.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Kelzyn ska inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användning av Kelzyn ska behandlingen avbrytas omedelbart. Omfattande epidemiologiska studier har varken visat på någon ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som använt kombinerade p-piller innan graviditeten, eller några teratogena effekter när kombinerade p-piller av misstag tagits under tidig graviditet.

Data från djurstudier har visat biverkningar under dräktighet och laktation (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa djurdata går det inte att utesluta biverkningar orsakade av de aktiva substansernas hormonella effekt. Allmän erfarenhet av kombinerade p-piller under graviditet har dock inte visat några faktiska biverkningar hos människa.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Kelzyn (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Amning

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan reducera mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Små mängder av de preventiva steroiderna och/eller deras metaboliter

kan utsöndras i mjölken under användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet. Därför ska Kelzyn inte användas förrän den ammande kvinnan helt har avvattnat barnet.

### Fertilitet

Kelzyn är avsett för oral antikonception. Information om återgång till fertilitet finns i avsnitt 5.1.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

## 4.8 Biverkningar

De oftast rapporterade biverkningarna av Kelzyn 2/0,02 mg under kliniska studier (1 719 kvinnor) var metrorragi (8,4 %), huvudvärk (3,7 %) och bröstsmärta (3,5 %).

Förändringar i blödningsmönstret var en ofta rapporterad biverkning i de kliniska studierna (se avsnitt 5.1).

### Biverkningar i tabellform

Tabellen nedan redovisar biverkningar enligt MedDRA:s organsystem. Frekvenserna bygger på data från kliniska studier. Alla biverkningar som har rapporterats i kliniska studier med dienogest/etinylestradiol 2/0,02 mg anges. Alla biverkningar i kategorin ”sällsynta” förekom endast en gång (hos 1 studiedeltagare), vilket gav frekvensen < 0,1 %.

Biverkningsfrekvenserna bygger på följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ , < 1/10), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000), mycket sällsynta (< 1/10\ 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Vaginal infektion <sup>126</sup>	Urinvägsinfektion <sup>27</sup>	Genital herpes Myringit	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)			Fibroadenom i bröst	
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni	
Immunsystemet				Försämring av symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet		Hypotyreoos	Hypertyreoos	
Metabolism och nutrition		Aptitstörning <sup>28</sup> Hyperglykemi	Dyslipidemi Vätskeretention	

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens
Psykiatriska tillstånd	Libidostörning <sup>29</sup> Stämningsstörninga r <sup>30</sup>	Ångest <sup>31</sup> Nedstämdhet Depression Mental störning <sup>32</sup> Sömnstörning <sup>33</sup>		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk <sup>34</sup>	Migrän <sup>35</sup> Yrsel	Dysgeusi Hypestesi Parestesi	
Ögon			Ögonklåda Synnedättning	
Öron och balansorgan			Vertigo	
Hjärtat			Hjärtklappning	
Blodkärlet		Hypertoni <sup>36</sup> Trombotiska händelser <sup>37</sup>	Fluktuerande blodtryck Hematom Blodvallning Spindelven Varicer	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Epistaxis	
Magtarmkanalen	Illamående Buksmärtor <sup>38</sup>	Kräkningar Diarré Flatulens Utspänd buk	Förstoppning Dyspepsi Gastroesofageal refluxsjukdom Dental hyperestesi	
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci Klåda Dermatit <sup>39</sup> Hyperhidros <sup>40</sup> Hudutslag <sup>41</sup>	Kloasma Torr hud Hudsjukdom Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i extremitet	Artralgi	
Njurar och urinvägar			Hematuri Leukocyturi	
Reproduktionsorga n och bröstkörtel	Metrorragi <sup>42</sup> Bröstobehag <sup>43</sup> Dysmenorré <sup>44</sup>	Amenorré Vaginal blödning Ovariecysta Vulvovaginal torrhet Bäckensmärtor Vulvovaginal klåda Cervikal dysplasi Dyspareuni Menstruationsrubbn ing <sup>45</sup> Vaginal flytning Vulvovaginal inflammation	Endometriehyperplasi Genitalt obehag	
Allmänna symtom och/eller symtom		Trötthet Perifert ödem	Obehag Lojhet	

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens
vid administreringsstället		Svullnad <sup>46</sup>	Allmän försämring av fysisk hälsa	
Undersökningar och provtagningar	Viktökning <sup>47</sup> Förhöjd halt av tyreoidea-stimulerande hormon i blodet Förhöjd halt av triglycerider i blodet <sup>48</sup>	Förhöjd halt av kreatinfosfokinas i blodet Förhöjd halt av kolesterol i blodet <sup>49</sup> Förhöjda leverenzym <sup>50</sup> Viktminskning	Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet Förhöjd halt av kalium i blodet Onormalt blodtryck Förhöjd halt av prolaktin i blodet Förhöjd halt av fibrin D-dimer Insulinresistensstest	

26. Inkluderar vulvovaginal svampinfektion, vulvovaginal kandidos och bakteriell vaginos
27. Inkluderar bakteriuri
28. Inkluderar minskad aptit och ökad aptit
29. Inkluderar förlust av libido och sexuell aversionsrubbnig
30. Inkluderar humörsvängningar, förändrad sinnestämning, irritabilitet, affektlabilitet, affektiv störning, håglöshet och apati
31. Inkluderar ångeststörning, nervositet, rastlöshet, dysfori och spändhet
32. Inkluderar mental nedsättning, borderline personlighetssyndrom och panikattack
33. Inkluderar insomni och somnolens
34. Inkluderar spänningshuvudvärk
35. Inkluderar migrän med aura
36. Inkluderar förhöjt blodtryck
37. Inkluderar djup ventrombos, ventrombos och lungemboli
38. Inkluderar nedre buksmärta och övre buksmärta
39. Inkluderar atopisk dermatit, allergisk dermatit, perioral dermatit
40. Inkluderar nattliga svettningar
41. Inkluderar makulärt utslag
42. Inkluderar uterin blödning
43. Inkluderar bröstsmärta, spända bröst, bröstförstoring och ömmande bröst
44. Inkluderar premenstruell smärta
45. Inkluderar oligomenorré, oregelbunden mens, menorrhagi, polymenorré
46. Inkluderar perifer svullnad, generaliserat ödem och svullnad
47. Inkluderar fetma
48. Inkluderar hypertriglyceridemi
49. Inkluderar hyperkolesterolemi
50. Inkluderar förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt GGT

### Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t.ex. hjärtinfarkt, stroke, transitorisk ischemisk attack, venös trombos och lungemboli, har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket beskrivs mer ingående i avsnitt 4.4.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, vilket diskuteras i avsnitt 4.4.

### Tumörer

- Frekvensen av diagnostiserad bröstcancer är något högre bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är den ökade risken liten jämfört med den totala risken att få bröstcancer. Eventuellt orsakssamband med kombinerade p-piller är okänt.
- Levertumörer.
- Livmoderhalscancer.

### Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi (ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller).
- Hypertoni.
- Debut eller försämring av tillstånd för vilka sambandet med kombinerade p-piller inte är säkerställt: kolestatisk ikterus, gallstensbildning, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.
- Leverfunktionsrubbningsar.
- Förändringar i glukostoleransen eller effekt på perifer insulinresistens.
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit.
- Kloasma.

### Interaktioner

Icke schemalagd blödning och/eller försämring av den skyddande effekten kan förekomma till följd av interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och p-piller (se avsnitt 4.5).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Den akuta orala toxiciteten av etinylestradiol och dienogest är mycket låg. Om t.ex. ett barn tar flera Kelzyn-tabletter samtidigt är det osannolikt att toxiska symtom uppstår. Symtom som kan förekomma i sådant fall är illamående, kräkningar och oväntad blödning. Vaginal blödning kan även förekomma hos flickor före menarke om de oavsiktligt tar läkemedlet. Normalt krävs ingen specifik behandling. Understödjande behandling ska ges vid behov.



## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: könshormoner och medel som verkar på genitalsystemet, hormonala preventivmedel för systemiskt bruk, progestogener och estrogener, fasta kombinationspreparat, ATC-kod: G03AA16

#### Verkningsmekanism

Den preventiva effekten av Kelzyn bygger på interaktion mellan olika faktorer, varav den viktigaste anses vara ovulationshämmning.

Kelzyn innehåller dienogest och etinylestradiol. Dienogest är ett nortestosteronderivat som inte har någon androgen aktivitet utan snarare en antiandrogen aktivitet på ungefär en tredjedel av den hos cyproteronacetat. Dienogest binder till progesteronreceptorn i människans uterus med endast 10 % av progesterons relativa affinitet. Trots den låga affiniteten till progesteronreceptorn, har dienogest en kraftig progestogen effekt in vivo. Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet in vivo.

Etinylestradiol är ett potent, oralt aktivt, syntetiskt östrogen som används i hög utsträckning i preventivmedel.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Två europeiska kliniska multicenterstudier i fas III har utförts med Kelzyn. I den poolade analysen av dessa två studier beräknades följande Pearl-indexvärden (övre gräns för 95-procentigt konfidensintervall (KI):

Pearl-index (18-35 års ålder), patientsvikt + metodsvikt: 0,2 (övre gräns 95 % KI 0,77).

Pearl-index (18-45 års ålder), patientsvikt + metodsvikt: 0,2 (övre gräns 95 % KI 0,64).

Pearl-index beräknades på basis av antalet exponeringscykler i de europeiska kliniska fas III-studierna. Exponeringscykeln definierades som en 28-dagars cykel där notering av minst ett intag av Kelzyn i behandlingsdagboken finns tillgänglig. Dessutom är en cykel under vilken deltagaren blir gravid en exponeringscykel, oavsett om denna cykel är en 28-dagarscykel eller ej.

*Pearl-index för användare av Kelzyn i de poolade studierna LPRI-424/301 och LPRI-424/302*  
*Totalt 2 bekräftade graviditeter under behandling, vilka utgjordes av en graviditet kopplad till metodsvikt och en graviditet kopplad till patientsvikt, observerades hos kvinnor som använde Kelzyn i upp till 13x28-dagarscykler i studierna LPRI-424/301 och LPRI-424/302. Båda graviditeterna rapporterades för deltagare ≤ 35 år. I följande tabell presenteras en översikt över antalet cykler och Pearl-index, Pearl-index baserat på utvärderingsbara cykler och Pearl-index vid metodsvikt (bekräftade graviditeter) för samtliga kvinnor och för kvinnor ≤ 35 år.*

	Kelzyn	
	Kvinnor i åldern ≤ 35 år	Samtliga kvinnor
	N = 1 309	N = 1 576
<b>Övergripande Pearl-index</b>		
Totalt antal exponeringscykler	12 126	14 597
Bekräftad graviditet under behandling (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl-index (95 % KI)	0,2 (0,03; 0,77)	0,2 (0,02; 0,64)
<b>Pearl-index för utvärderingsbara cykler</b>		
Totalt antal utvärderingsbara cykler	9 624	11 808
Bekräftad graviditet under behandling (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl-index (95 % KI)	0,3 (0,03; 0,98)	0,2 (0,03; 0,8)
<b>Pearl-index för metodsvikt</b>		
Totalt antal perfekta cykler	6 415	8 006
Bekräftad graviditet under behandling (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Pearl-index (95 % KI)	0,4 (0,05; 1,46)	0,3 (0,04; 1,17)

Den kumulativa kvoten för graviditeter under 13 cykler (95 % KI) för samtliga användare av Kelzyn (FAS) i båda studierna var 0,15 (0,00; 0,36), och kvoten för åldersgruppen ≤ 35 år var 0,18 (0,00; 0,43).

#### Pediatrik population

Det finns begränsad mängd data om för effekt och säkerhet vid användning av kombinerade p-piller hos ungdomar under 18 års ålder.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Kelzyn för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för tillståndet som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Etinylestradiol

#### Absorption

Genomsnittlig oral biotillgänglighet för etinylestradiol är cirka 45 %, med stora interindividuelle variationer på cirka 20-65 %. Plasmaprofilerna efter upprepade dagliga doser av depotformuleringen (2 mg dienogest och 20 µg etinylestradiol) karakteriserades av ett genomsnittligt  $C_{max}$  på 64 pg/ml etinylestradiol som sågs vid ett  $t_{max}$  på 3,8 timmar. Observerat  $AUC_{0-24h}$  var 706 pg×tim/ml etinylestradiol. Jämfört med formuleringen med omedelbar frisättning sågs  $t_{max}$  senare, vid 3,8 timmar (förlängd frisättning) jämfört med 1,3 timmar (omedelbar frisättning). Föda har ingen effekt på PK-profilen för Kelzyn.

### Distribution

Etinylestradiol binds i hög grad men inte specifikt till serumalbumin (cirka 98 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av SHBG (könshormonbindande globulin). Den skenbara distributionsvolymen för en oral dos på 0,03 mg efter en enkeldos är mellan 576 och 625 l.

### Metabolism

Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i tunntarmsslimhinnan och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men ett stort antal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa finns som fria metaboliter och som sulfat- och glukuronidkonjugat.

### Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser med en halveringstid på cirka 1 timme respektive 10-20 timmar. Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndring av metaboliter är cirka 1 dygn.

### Dienogest

#### Absorption

Dienogest har en hög oral biotillgänglighet på över 90 %. Plasmaprofilerna efter upprepade dagliga doser av depotformuleringen (2 mg dienogest och 20 µg etinylestradiol) karakteriserades av ett genomsnittligt  $C_{max}$  på 59 ng/ml dienogest som sågs vid ett  $t_{max}$  på 3,8 timmar. Observerat  $AUC_{0-24h}$  var 732 ng×h/ml dienogest. Jämfört med formuleringen med omedelbar frisättning var  $AUC_{0-24h}$  ungefär detsamma men  $C_{max}$  var lägre och sågs senare efter upprepad administrering av depotformuleringen. Föda har ingen effekt på PK-profilen för Kelzyn.

#### Distribution

Dienogest binds till serumalbumin och binder inte till SHBG eller kortikosteroidbindande globulin (CBG). Cirka 10 % av den totala serumkoncentrationen förekommer som fri steroid. 90 % är ospecifikt bundet till albumin. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte dienogests bindning till serumproteiner, Den skenbara distributionsvolymen för dienogest är cirka 40 l efter en oral dos på 1 mg.

#### Metabolism

Dienogest metaboliseras främst genom hydroxylering och konjugering, varvid endokrinologiskt stora inaktiva metaboliter bildas. Dessa metaboliter elimineras snabbt från plasma, varför inga viktigare metaboliter finns i human plasma förutom oförändrat dienogest.

#### Eliminering

Dienogest utsöndras i urin och feceas i ett förhållande på cirka 3:1 efter oral administrering av 0,1 mg/kg. Serumclearance av dienogest är ~64 ml/min, och  $t_{1/2}$  för utsöndring av metaboliter i urinen är ~14 timmar. Merparten av metaboliterna elimineras under de första 24 timmarna och cirka 86 % av den administrerade dosen elimineras inom 6 dagar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska studier med etinylestradiol och dienogest bekräftar de förväntade östrogena och gestagena effekterna.

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Det måste dock beaktas att könshormoner kan stimulera tillväxt av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Miljöriskbedömningsstudier har visat att dienogest och etinylestradiol kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Vit tablett (aktiv)

Laktosmonohydrat

Hypromellos (E 464)

Povidon

Magnesiumstearat (E 470b)

#### *Dragering*

Delvis hydrolyserad polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talk (E 553b)

#### Grön tablett (placebo):

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon

Kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat (E 470b)

#### *Dragering*

Hypromellos (E 464)

Triacetin (E 1518)

Polysorbat 80

Titandioxid (E 171)

Indigokarmin aluminiumlack

Gul järnoxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda anvisningar om förvaringstemperatur.

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistret (PVC-PE-PVDC/aluminium) innehållande 24 vita tabletter och 4 gröna tabletter.

Förpackningsstorlekarna är 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28 och 13 x 28.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Detta läkemedel kan utgöra en miljöfara (se avsnitt 5.3).

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Exeltis Healthcare S.L.  
Avenida Miralcampo 7  
Polígono Industrial Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
Spanien

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

42227

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

[Kompletteras nationellt]

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.03.2024