CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Białe tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Każda tabletka zawiera 2 mg dienogestu i 0,02 mg etynyloestradiolu.
Zielone tabletki placebo: Tabletka nie zawiera żadnej substancji czynnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawierająca substancje czynne, zawiera 19 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).
Każda zielona tabletka powlekana placebo zawiera 56 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletka zawierająca substancje czynne to biała, okrągła tabletka o średnicy około 5 mm.

Tabletka placebo to zielona, okrągła tabletka o średnicy około 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja hormonalna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przyjmowanie tabletek odbywa się w sposób ciągły. Przez 24 kolejne dni należy przyjmować jedną białą tabletkę na dobę, następnie przez 4 kolejne dni należy przyjmować jedną zieloną tabletkę. Każde kolejne opakowanie należy

rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dniu od rozpoczęcia stosowania zielonych tabletek placebo (ostatni rząd tabletek) i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR

- Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu:

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu naturalnego cyklu miesiączkowego kobiety (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesiączkowego). Jeżeli przyjmowanie tabletek rozpoczęto w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesiączkowego, przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji (metody mechaniczne).

- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny):

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki (tabletki zawierającej substancje czynne) poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu typowej przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku, kiedy pacjentka stosowała system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR należy rozpocząć najlepiej w dniu usunięcia systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego, ale najpóźniej w chwili, gdy miały być one ponownie założone.

- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (doustna antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen, implanty, wstrzyknięcia) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (ang. *intrauterine system*, IUS):

Kobieta przyjmująca doustną antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen może przejść na stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu leczniczego stosowanego we wstrzyknięciach, w dniu, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie), jednak we wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowej, mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek produktu leczniczego Kelzy PR.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży:

Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek, należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej, mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku płciowego przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

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

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

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia którejkolwiek białej tabletki zawierającej substancje czynne upłynęło **więcej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

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

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

- Dzień 1.-7.

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

- Dzień 8.-14.

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

- Dzień 15.-24.

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

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko, jak to możliwe, nawet, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze, aż do wykorzystania białych tabletek zawierających substancje czynne. Należy wyrzucić 4 zielone tabletki placebo z ostatniego rzędu blistra. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistra. Do czasu wykorzystania wszystkich białych tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach w czasie stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne, może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.

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

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

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

Postępowanie w przypadku zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty, biegunka) wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji. Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu białej tabletki zawierającej substancje czynne wystąpiły wymioty, należy możliwie jak najszybciej przyjąć kolejną (dodatkową) tabletkę. Dodatkową białą tabletkę zawierającą substancje czynne należy przyjąć w miarę możliwości przed upływem 24 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upłynie ponad 24 godziny, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawki, przedstawione w punkcie 4.2 „*Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek*". Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (dodatkowe) białą tabletkę (tabletki) zawierającą substancje czynne z nowego opakowania.

Jak opóźnić krwawienie z odstawienia

W celu opóźnienia dnia wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Kelzy PR z następnego opakowania, bez przyjmowania zielonych tabletek placebo z bieżącego opakowania. Przyjmowanie tabletek może trwać według potrzeby nawet do zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. W czasie przyjmowania tabletek z drugiego opakowania może wystąpić krwawienie lub plamienie międzymiesiączkowe. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Kelzy PR należy wznowić po okresie normalnej 4-dniowej przerwy w trakcie, której przyjmowane są tabletki placebo.

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

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

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

Pacjentki w podeszłym wieku
Nie dotyczy. Produkt leczniczy Kelzy PR nie jest wskazany u kobiet po menopauzie.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- występowanie lub ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE)
  - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT), zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*, PE);
  - znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C*, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S;
  - rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4);
  - wysokie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4);
- występowanie lub ryzyko tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *arterial thromboembolism*, ATE)
  - tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa – występująca obecnie lub w przeszłości (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa);
  - choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. *transient ischaemic attack*, TIA);
  - stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy);
  - migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie;
  - wysokie ryzyko rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
    - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
    - ciężkie nadciśnienie tętnicze
    - ciężka dyslipoproteinemia;
- czynna lub przebyta ciężka choroba wątroby do momentu powrotu wyników badań czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości;
- czynne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe);
- wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia złośliwych nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotwory narządów płciowych lub piersi);
- krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

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

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

Zaburzenia krążenia

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

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

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

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

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

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

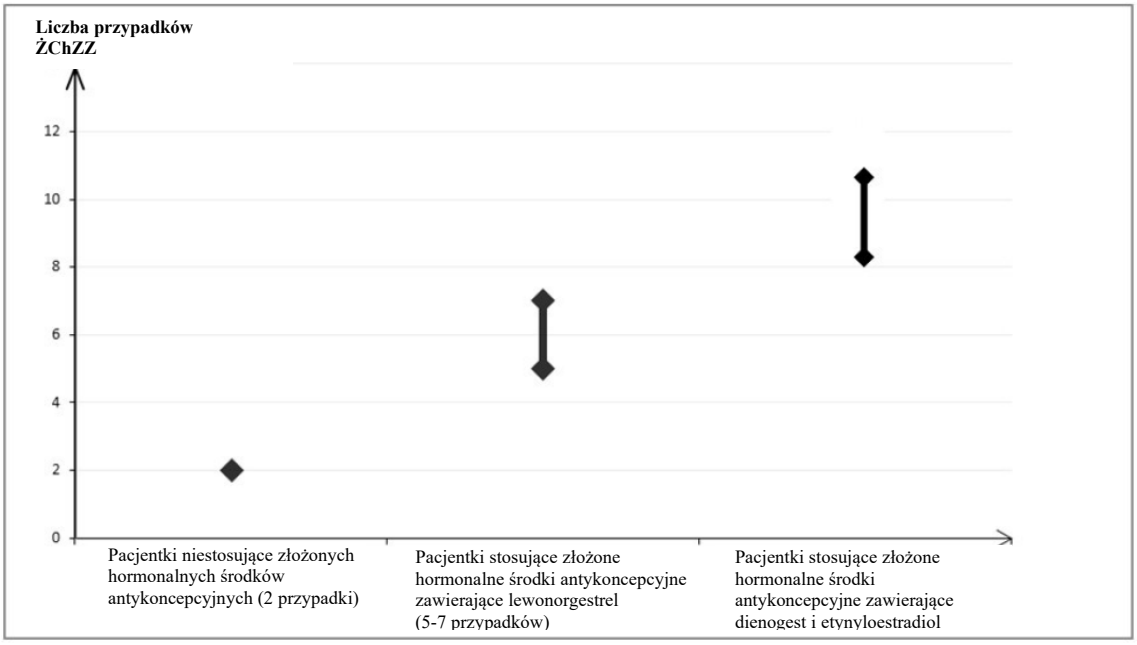
Powyższa liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

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

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

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



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

<u>Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej</u>

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

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

Tabela 1: Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	**Uwagi**
Otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI - powyżej 30 kg/m^2)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby	W tych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.

zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Kelzy PR nie przerwano odpowiednio wcześnie.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie wiek powyżej 35 lat.

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

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

Objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)
Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia wymienionych objawów należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) mogą obejmować:
- obrzęk jednej nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększoną temperaturę w zmienionej chorobowo nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) mogą obejmować:
- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

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

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

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

Ryzyko tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej
Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

(zawał mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijający napad niedokrwienny, udar mózgu). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Tabela 2: Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	**Uwagi**
Wiek	Szczególnie wiek powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI - powyżej 30 kg/m^2).	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń.	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

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

Objawy zawału serca (ang. *Myocardial Infarction*, MI) mogą być następujące:
- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

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

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

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

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

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

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne stwierdzano nieznaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie

ciśnienia tętniczego krwi. Jednak, jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego wystąpi utrwalone, znaczące nadciśnienie tętnicze, lekarz powinien rozważyć odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeśli w wyniku tego leczenia wartości ciśnienia tętniczego krwi powrócą do normy, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Kelzy PR
Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

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

Leczenie krótkoterminowe
Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy wątrobowe powinny tymczasowo stosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji lub inną metodę antykoncepcji. Mechaniczna metoda antykoncepcji musi być stosowana podczas całego okresu leczenia skojarzonego oraz przez 28 dni po jego zakończeniu. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż do zakończenia przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania doustnego złożonego środka antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

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

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów), np.:
Barbiturany, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, prawdopodobnie również okskarbamazepina, topiramat, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Substancje wywierające różny wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych
Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV/HCV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń obu produktów leczniczych, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.
Dlatego też, należy zapoznać się informacją o jednocześnie przepisywanych produktach leczniczych przeciwko HIV/HCV w celu zidentyfikowania możliwych interakcji i odpowiednich zalecenia.
W przypadku wątpliwości, kobiety, podczas leczenia inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową, mechaniczna metodę antykoncepcji.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)
Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4. Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów nie jest znane. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć stężenie w osoczu estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji.
Wykazano, że dawki etorykoksybu wynoszące od 60 do 120 mg na dobę powodują odpowiednio 1,4- do 1,6-krotne zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu krwi w przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonym doustnymi środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

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

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

Interakcje farmakodynamiczne
Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem i produktami leczniczymi zawierającymi dazabuwir z rybawiryną lub bez niej, zwiększenie

aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad 5 razy większych niż górna granica normy, występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych (z udziałem 1719 kobiet), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego 2 mg dienogestu i 0,02 mg etynyloestradiolu był krwotok maciczny (8,4%), ból głowy (3,7%) i ból piersi (3,5%).

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie pochwy[1]	Zakażenie dróg moczowych[2]	Opryszczka narządów płciowych Zapalenie błony bębenkowej.	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Gruczolakowłókniak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego				Nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększony apetyt[3] Hiperglikemia	Dyslipidemia Zatrzymanie płynów	
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia libido[4] Zaburzenia nastroju[5]	Niepokój[6] Obniżony nastrój Depresja Zaburzenie psychiczne[7] Zaburzenia snu[8]		

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy[9]	Migrena[10] Zawroty głowy	Zaburzenia smaku Niedoczulica Parestezje	
Zaburzenia oka			Świąd oczu Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze[11] Zdarzenia zakrzepowe[12]	Wahania ciśnienia tętniczego krwi Krwiak Uderzenie gorąca Pajączki żylne Żylaki	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Ból brzucha[13]	Wymioty Biegunka Wzdęcia z oddawaniem gazów Rozdęcie brzucha	Zaparcia Niestrawność Choroba refluksowa przełyku Przeczulica zębów	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Nadmierne wypadanie włosów (łysienie) Świąd Zapalenie skóry[14] Nadmierne pocenie się[15] Świąd[16]	Ostuda Suchość skóry Zaburzenia skóry Pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn	Ból stawów	
Zaburzenia nerek i układu moczowego			Krwiomocz Leukocyturia	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok maciczny[17] Dyskomfort w obrębie piersi[18] Bolesne miesiączkowanie[19]	Brak miesiączki Krwotok z pochwy Torbiel jajnika Suchość sromu i pochwy Ból miednicy Świąd sromu i pochwy Dysplazja szyjki macicy Ból podczas stosunku płciowego Zaburzenia miesiączkowania[20] Wydzielina z pochwy Zapalenie sromu i pochwy	Hiperplazja endometrium Uczucie dyskomfortu w obrębie narządów płciowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Obrzęki obwodowe Obrzęk[21]	Uczucie dyskomfortu Ospałość Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała[22] Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi[23]	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi[24] Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych[25] Zmniejszenie masy ciała	Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększone stężenie potasu we krwi Nieprawidłowe ciśnienie krwi Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi	

			Zwiększenie stężenia D-dimeru fibryny we krwi Insulinooporność	

1. W tym zakażenia grzybicze sromu i pochwy, kandydoza pochwy i bakteryjne zapalenie pochwy
2. W tym bakteriuria
3. W tym zmniejszenie i zwiększenie apetytu
4. W tym utrata libido i awersja seksualna
5. W tym wahania nastroju, zmiany nastroju, drażliwość, niestabilność emocjonalna, zaburzenia afektywne, zmęczenie i apatia.
6. W tym zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, dysforia i napięcie
7. W tym zaburzenia umysłowe, zaburzenie osobowości typu borderline i atak paniki
8. W tym bezsenność i senność
9. W tym napięciowy ból głowy
10. W tym migrena z aurą
11. W tym zwiększone ciśnienie tętnicze krwi
12. W tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żylna i zatorowość płucna
13. W tym ból w dolnej lub w górnej części brzucha
14. W tym atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, zapalenie skóry wokół ust
15. W tym nocne poty
16. W tym wysypka plamista
17. W tym krwotok z macicy
18. W tym ból piersi, obrzęk piersi, powiększenie piersi i tkliwość piersi
19. W tym ból przedmiesiączkowy
20. W tym skąpe miesiączki, nieregularne miesiączki, krwotoki miesiączkowe, nadmierne, częste miesiączki
21. W tym obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony i obrzęk
22. W tym otyłość
23. W tym hipertriglicerydemia
24. W tym hipercholesterolemia
24. W tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności GGTP

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Inne stany
- Kobiety z hipertriglicerydemią (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych).
- Nadciśnienie tętnicze.
- Choroby, których wystąpienie lub nasilenie w związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczne: żółtaczka cholestatyczna, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół

hemolityczno-mocznicowy, pląsawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu na skutek otosklerozy.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na insulinooporność.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Ostuda.

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe, europejskie badania kliniczne fazy III dotyczące produktu leczniczego Kelzy PR. W zbiorczej analizie tych dwóch badań, wyliczono wskaźnik Pearla wynoszący (górna granica 95% przedziału ufności (CI)):

Wskaźnik Pearla (18-35 lat), błąd pacjentki + niepowodzenie metody: 0,2 (górna granica 95% CI 0,77).

Wskaźnik Pearla (18-45 lat), błąd pacjentki + niepowodzenie metody: 0,2 (górna granica 95% CI 0,64).

Wskaźnik Pearla obliczono w oparciu o liczbę cykli ekspozycji w badaniach klinicznych III fazy, prowadzonych na obszarze Unii Europejskiej. Cykl ekspozycji zdefiniowano jako 28-dniowy cykl, w którym wystąpił co najmniej jeden wpis w dzienniku leczenia, dotyczący przyjęcia produktu leczniczego Kelzy PR. Ponadto, za cykl ekspozycji uznano także cykl, w trakcie którego pacjentka zaszła w ciążę, niezależnie od tego, czy cykl ten był cyklem 28-dniowym, czy nie.

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

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

	Kelzy PR	
	Kobiety w wieku ≤ 35 lat n = 1309	**Wszystkie kobiety n = 1576**
Ogólny wskaźnik Pearla		
Całkowita liczba cykli ekspozycji	12126	14597
Potwierdzona ciąża podczas stosowania produktu leczniczego (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Wskaźnik Pearla (95% CI)	0,2 (0,03; 0,77)	0,2 (0,02; 0,64)
Wskaźnik Pearla w cyklach podlegających ocenie		
Całkowita liczba cykli podlegających ocenie	9624	11808
Potwierdzona ciąża podczas stosowania produktu leczniczego (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Wskaźnik Pearla (95% CI)	0,3 (0,03; 0,98)	0,2 (0,03; 0,8)

	Kelzy PR	
	Kobiety w wieku ≤ 35 lat n = 1309	**Wszystkie kobiety n = 1576**
Wskaźnik Pearla w przypadku niepowodzenia metody		
Całkowita liczba idealnych cykli	6415	8006
Potwierdzona ciąża podczas stosowania produktu leczniczego (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Wskaźnik Pearla (95% CI)	0,4 (0,05; 1,46)	0,3 (0,04; 1,17)

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Eliminacja
Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zmniejsza się w 2 fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Nie stwierdza się wydalania etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Współczynnik wydalania metabolitów etynyloestradiolu z moczem do

wydalania z żółcią wynosi 4:6. Okres półtrwania metabolitów w fazie eliminacji wynosi około jedną dobę.

Dienogest
Wchłanianie
Dostępność biologiczna dienogestu po podaniu doustnym jest duża i wynosi około 90%. Profile osoczowe po wielokrotnym podaniu dobowych dawek produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu (2 mg dienogestu i 20 µg etynyloestradiolu) charakteryzowały się średnim C_{max} wynoszącym 59 pg/ml dienogestu, obserwowanym po t_{max} wynoszącym 3,8 godziny. Obserwowana wartość AUC_{0-24h} wynosiła 732 pg×h/mL dla dienogestu. Po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu, wartość AUC_{0-24h} była podobna jak w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu, jednakże C_{max} było mniejsze i obserwowano je później.
Pokarm nie ma wpływu na profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Kelzy PR.

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Białe tabletki (zawierające substancje czynne):
Laktoza jednowodna

Hypromeloza
Powidon K-30
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

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

Zielone tabletki (placebo):
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Dodatkowo, do pudełka tekturowego dołączono tekturowe etui na blister.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28402

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.09.2025 r.

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