

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(n) 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
- Behandling av hirsutism hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS).

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 administreringssätt

Administreringssätt

Oral användning.

Dosering

Tabletterna måste tas varje dag vid ungefär samma tid, vid behov med lite vätska, i den ordningsföljd som visas på blisterkartan. 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 blisterkarta påbörjas.

Vid behandling av hirsutism bör utvärdering ske regelbundet var 6:e-12:e månad, för att bedöma om behandlingen ska fortgå eller avslutas om ingen förbättring observerats.

Hur behandling med Kelzyn inleds för hormonell antikonception

- 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.

Hur behandling med Kelzyn inleds för behandling av hirsutism hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom

Behandling av hirsutism hos kvinnor med PCOS kan påbörjas vilken dag som helst i menstruationscykeln. Om hormonell antikonception också önskas, ska avsnittet ” Hur behandling med Kelzyn inleds för hormonell antikonception” följas.

Hantering av glömda tabletter för hormonell antikonception

Den graviditetsskyddande effekten kan minska om vita aktiva tabletter glöms bort, i synnerhet om de första dagarnas tabletter i en blisterkarta glöms bort.

Om kvinnan tar en vit aktiv tablett **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

Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten 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

Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten 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 tabletten 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 tabletten. 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. Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten 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 blisterkarta måste påbörjas direkt. Det är inte troligt att användaren får en bortfallsblödning förrän de vita tabletterna i nästa blisterkarta 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 den aktuella blisterkartan. 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 blisterkarta.

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 tabletten i den aktuella blisterkartan och den första vita aktiva tabletten i nästa blisterkarta inte är längre än fyra dagar. Glömda placebotabletter ska kasseras för att undvika ett längre hormonfritt intervall än 4 dagar.

Hantering av glömda tabletter för behandling av hirsutism hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom

Effekten vid behandling av hirsutism kan minska vid missat intag av tabletter. Vid en eller flera glömda tabletter ska kvinnan ta en tablett så snart hon kommer ihåg det och sedan fortsätta nästa dag vid den vanliga tidpunkten.

Felaktigt intag av en eller flera gröna tabletter har ingen betydelse, förutsatt att intervallet mellan den sista vita aktiva tabletten i den aktuella blisterkartan och den första vita aktiva tabletten i nästa blisterkarta inte är längre än fyra dagar. Om hormonell antikonception också önskas, ska avsnittet ”Hantering av glömda tabletter för hormonell antikonception” följas.

Råd vid gastrointestinala störningar

Vid svåra gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan det hända att absorptionen är ofullständig. Om Kelzyn används för hormonell antikonception ska ytterligare preventivmedel användas. Vid kräkning 3-4 timmar efter intag av en vit aktiv tablett ska en ny tablett tas snarast möjligt som ersättning vid båda indikationerna. 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*" för respektive indikation. Om kvinnan inte vill ändra sitt vanliga schema för tablettintag måste hon ta den extra vita aktiva tabletten från en annan blisterkarta.

Senareläggning av en bortfallsblödning

Om kvinnan vill senarelägga en bortfallsblödning, ska hon fortsätta med nästa blisterkarta 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 blisterkarta. Under intaget av nästa blisterkarta 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 blisterkarta (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 VTE (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 levervärderna 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 rådask 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, norgestimat 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 belegg 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.

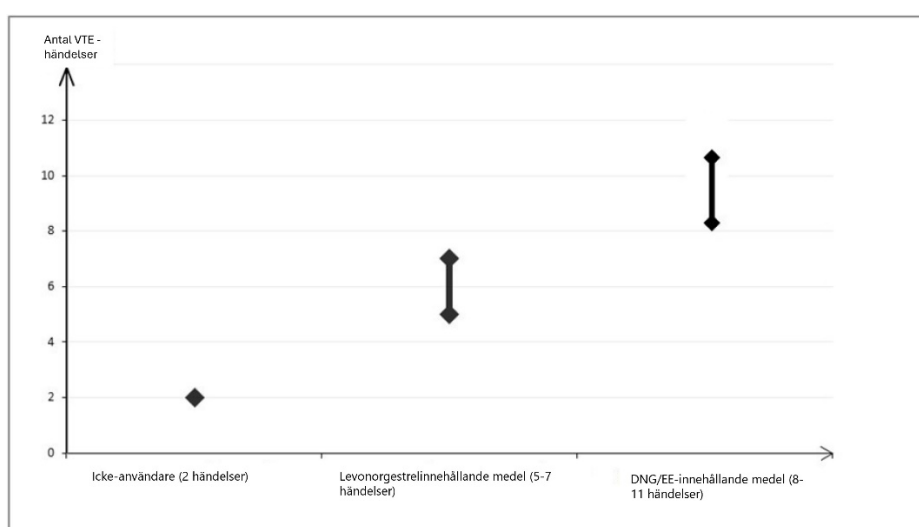
Man uppskattar att cirka 6¹ av 10 000 kvinnor som använder ett lågdos kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande levonorgestrel kommer att utveckla en VTE under ett år.

På basis av data från studier på kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande dienogest och etinylestradiol 2 mg/0,03 mg, beräknades² 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.

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).

¹Mittpunkten 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.

² 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).

Tabell 1: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	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 fullständigt återställd mobilisering. 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 lungemboli)

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 okklusion 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.

Riskfaktorer 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-nyttaförhållandet bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell 2: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
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	
Fetma (kroppsmasseindex (BMI) över 30 kg/m ²)	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, hjärtklaffsjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask 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 att se med ett öga eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan krampfall.

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.

Övriga faktorer som påverkar risken för kardiovaskulära händelser

En ökad förekomst av riskfaktorer för kardiovaskulära händelser hos kvinnor med PCOS såsom fetma, insulinresistens, dyslipidemi eller en ökad baslinjerisk för venös tromboemboli, bör tas i beaktande.

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 förväxlingseffekter 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 de 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, på en biologisk effekt av de kombinerade p-pillren eller på en kombination av båda faktorerna. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt kombinerade p-piller tenderade att vara mindre avancerad 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 differentialdiagnos 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 vid användning av kombinerade p-piller bör dock läkaren av försiktighetsskäl sätta ut det kombinerade p-pillret och behandla hypertoni. 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 ultraviolett 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 rådas att kontakta läkare 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 mätas och en läkarundersökning ska utföras utifrån kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Om produkten används för behandling av hirsutism måste en differentialdiagnos ställas som utesluter andra patologier som är förknippade med hyperandrogenism.

Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med Kelzyn jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen 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 följa de 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 försämrats vid 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 (stänklödning eller genombrottsblödning) kan förekomma med alla kombinerade p-piller, särskilt under de första månadernas användning. Utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar är därför meningsfullt 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 att 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 % respektive 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 ta 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 blisterkarta räcker måste placebotabletterna kasseras och nästa blisterkarta med kombinerade p-piller påbörjas direkt.

Långtidsbehandling

Kvinnor som står på långtidsbehandling med aktiva substanser som inducerar leverenzymmer 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 gestagen. Dessa förändringar kan ibland vara kliniskt betydelsefulla.

Därför ska förskrivningsinformationen för samtidiga 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 gestagenet 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 etinylestradiolinnehållande 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 etinylestradiolinnehållande 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 laborativvärden.

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.

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 kvinnan helt har slutat amma 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 vanligaste rapporterade biverkningarna av Kelzyn under kliniska studier (1953 kvinnor) var intermenstruell blödning (8,9 %), bröstbesvär (4,5%) och huvudvärk (4,2 %).

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 Kelzyn 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), 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 ¹	Urinvägsinfektion ²	Genital herpes Myringit	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)			Fibroadenom i bröst	
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni	
Immunsystemet				Försämring av symtom på ärfeligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet		Hypotyreos	Hypertyreos	
Metabolism och nutrition		Aptitstörning ³ Vätskeretention Hyperglykemi Insulinresistens	Dyslipidemi	
Psykiatriska tillstånd	Libidostörning ⁴ Stämningsstörningar ⁵	Ångest ⁶ Depression Sömnstörning ⁷ Mental störning ⁸		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ⁹	Migrän ¹⁰ Yrsel	Dysgeusi Hypestesi Parestesi	
Ögon			Ögonklåda Synnedsättning	
Öron och balansorgan			Vertigo	
Hjärtat			Hjärtklappning	
Blodkärl		Trombotiska händelser ¹¹ Hypertoni Värmevallningar	Fluktuerande blodtryck Hematom Spindelven Varicer	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Epistaxis	
Magtarmkanalen	Illamående Buksmärta ¹²	Kräkningar Diarré Flatulens Utspänd buk	Förstopning Dyspepsi Gastroesofageal refluxsjukdom Dental hyperestesi	
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci Klåda Dermatit ¹³ Hyperhidros ¹⁴ Hudutslag ¹⁵ Torr hud Hudbesvär ¹⁶	Kloasma Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i extremitet	Artralgi	
Njurar och urinvägar			Hematuri Leukocyturi	

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Intermenstruell blödning ¹⁷ Bröstobehag ¹⁸ Dysmenorré ¹⁹	Amenorré Menstruations-rubbning ²⁰ Vaginal blödning ²¹ Ovariecysta Vulvovaginal torrhet Bäckensmärta ²² Vulvovaginal klåda Cervikal dysplasi Dyspareuni Vaginal flytning Vulvovaginal inflammation	Endometriehyperplasi Genitalt obehag	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet ²³ Svullnad ²⁴ Perifert ödem	Obehag Lojhet Allmän försämring av fysisk hälsa	
Undersökningar och provtagningar	Viktökning ²⁵ Förhöjd halt av tyreoida-stimulerande hormon i blodet	Förhöjd halt av triglycerider i blodet Förhöjda leverenzym ²⁶ Förhöjd halt av kreatinfosfokinas i blodet Förhöjd halt av kolesterol i blodet Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet Förhöjd halt av prolaktin i blodet	Förhöjd halt av fibrin D-dimer Onormalt blodtryck	

*Biverkning som endast upptäckts i studien som genomfördes på kvinnor med PCOS för behandling av hirsutism

1. Inkluderar vulvovaginal svampinfektion, vulvovaginal kandidos och bakteriell vaginos
2. Inkluderar bakteriuri
3. Inkluderar minskad aptit och ökad aptit
4. Inkluderar förlust av libido och sexuell aversionsrubbning
5. Inkluderar humörsvängningar, förändrad sinnesstämning, nedstämdhet irritabilitet, affektlabilitet, affektiv störning, håglöshet och apati
6. Inkluderar ångeststörning, nervositet, rastlöshet, dysfori och spändhet
7. Inkluderar insomni och somnolens
8. Inkluderar mental nedsättning, borderline personlighetssyndrom och panikattack
9. Inkluderar spänningshuvudvärk
10. Inkluderar migrän med aura
11. Inkluderar djup ventrombos, ventrombos och lungemboli
12. Inkluderar nedre buksmärta och övre buksmärta
13. Inkluderar atopisk dermatit, allergisk dermatit, och perioral dermatit
14. Inkluderar nattliga svettningar
15. Inkluderar makulärt utslag
16. Inkluderar telangiectasi *
17. Inkluderar uterin blödning och metrorragi
18. Inkluderar bröstsmärta, bröstsvullnad, bröstförstoring och ömmande bröst
19. Inkluderar premenstruell smärta
20. Inkluderar oligomenorré, oregelbunden mens, menorragi, polymenorré
21. Inkluderar kraftig menstruationsblödning
22. Inkluderar smärta i livmoderhalsen och livmoderkramper*
23. Inkluderar asteni
24. Inkluderar perifer svullnad, generaliserat ödem och svullnad
25. Inkluderar fetma
26. 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.
- Leverfunktionsrubbningar.
- 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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den akut 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 modulatorer av könsorgan, hormonella antikonceptionella medel för systemiskt bruk, gestagener och estrogener, fasta kombinationer

ATC-kod: G03AA16

Verkningsmekanism

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

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 aktiviteten 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.

För behandling av hirsutism hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom reglerar kombinationen av dienogest och etinylestradiol de androgena effekter som leder till utveckling av hirsutism hos kvinnor med PCOS genom att öka nivåerna av könshormonbindande globulin (SHBG) och minska nivåerna av androgena hormoner.

Klinisk effekt och säkerhet för oral hormonell antikonception

Två europeiska kliniska multicenterstudier i fas III har utförts med Kelzyn för indikationen oral hormonell antikonception.

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
Övergripande Pearl-index		
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)
Pearl-index för utvärderingsbara cykler		
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)
Pearl-index för metodsvikt		
Totalt antal perfekta cykler	6 415	8 006
Bekräftad graviditet under behandling (n [%])	1 (0,1)	1 (0,1)
Pearl-index (95 % KI)	0,2 (0,01; 1,13)	0,2 (0; 0,9)

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).

Klinisk effekt och säkerhet för behandling av hirsutism hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom

En multicenter, dubbelblind, randomiserad, fas III-prövning genomfördes i Europa (LPRI-424/304) med Kelzyn för behandling av hirsutism hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). Studien inkluderade 305 kvinnor minst två år efter menarche, diagnostiserade med PCOS, som randomiserades i ett 4:1-förhållande till behandling med Kelzyn (n=244) eller placebo (n=61), administrerat under 9 × 28-dagars cykler. En subgrupp bestående av 25 ungdomar i åldern 14 till 17 år inkluderades i studien.

Vid baslinjen, baserat på Safety Set (dvs. alla deltagare som erhöll minst en dos av prövningsläkemedlet), var medelåldern för den totala populationen (n=291) 25,0 år. Av samtliga deltagare hade 80,5 % ett kroppsmassindex (BMI) ≤30 kg/m² och 19,6 % hade ett BMI >30 kg/m². Den genomsnittliga anpassade modifierade Ferriman-Gallwey(mFG) -poängen vid baslinjen var 10,7 i den aktiva behandlingsgruppen och 11,7 i placebogruppen.

I denna studie användes en anpassad version av det modifierade Ferriman-Gallwey (mFG)-poängsystemet. Den anpassade poängen exkluderade överläppen och hakan från bedömningen och krävde att deltagarna avstod från rakning i minst 15 dagar före varje utvärdering. Syftet med detta tillvägagångssätt var att öka deltagarnas acceptans och att standardisera bedömningarna. Som en konsekvens av detta är de anpassade mFG-poängen som rapporteras i denna studie inte direkt jämförbara med standard mFG-poängen som används i rutinmässig klinisk praxis. *Vid baslinjen hade 80,9 % i Full Analysis Set (FAS) ett anpassat mFG-totalpoäng <14 (mild uttalad hirsutism), 16,8 % av kvinnorna hade ett anpassat mFG-totalpoäng på 14–19 (måttlig hirsutism) och 2,3 % av kvinnorna hade ett anpassat mFG-totalpoäng >19 (svår hirsutism).* Efter 9x28 dagars cykler hade kvinnor som använde Kelzyn en större minskning av det anpassade modifierade Ferriman-Gallwey (mFG)-poängtalet jämfört med kvinnor i placebogruppen. Resultaten redovisas i tabellen nedan.

Förändringar i anpassade mFG-poäng – Full Analysis Set

Parameter	Statistik	LPRI-424 (N=209)	Placebo (N=47)
Förändring från baslinjen av anpassad mFG-poäng vid besök 5/ tidigt avbrottsbesök (early discontinuation visit, EDV)	n	201	44
	LS-medelvärde	-3.77	-1.54
	97.5% CI	(-4.29, -3.26)	(-2.64, -0.43)
	95% CI	(-4.18, -3.37)	(-2.40, -0.67)
	LS		
	medelvärdesskillnad	-2.24	
	SE	0.487	
	98.75% CI	(-∞, -1.14)	
	95% CI	(-3.19, -1.28)	
	P-värde*	<.0001	

*P-värdet testades vid $\alpha=0,0125$ (ensidigt test).

Full Analysis Set definierades som alla deltagare som fick minst en dos av prövningsläkemedlet och som hade minst en bedömning av primär effektmätning.

Besök 5 = dag 29 (+3) i den 9:e cykeln

Analys av respondenter – Full Analysis Set

Parameter	LPRI-424 (N=209)	Placebo (N=47)
Respondenter [n]	63	7
Icke-respondenter [n]	138	37
Response Rate [%]	31.3	15.9
95.0% CI	(25.0, 38.2)	(6.6, 30.1)
97.5% CI	(24.2, 39.2)	(5.8, 32.1)
Skillnad i Response Rates [%]	15.4	
98.75% CI	(-3.8, ∞)	
95% CI	(-1.2, 26.7)	
P-värde	0.0271*	

*Inte statistiskt signifikant. P-värdet testades vid $\alpha=0,0125$ (ensidigt test).

Full Analysis Set definierades som alla deltagare som fick minst en dos av prövningsläkemedlet och som hade minst en bedömning av det primära effektmåttet.

Respondenter definierades som deltagare med en minskning av den anpassade mFG-poängen med $\geq 50\%$ från baslinjen vid besök 5/EDV.

Icke-respondenter definierades som deltagare med en minskning av anpassad mFG-poäng $< 50\%$ från baslinjen vid besök 5/EDV.

Deltagare som saknade baslinje- eller effektmåttbedömning ingick inte i denna analys.

Pediatrisk 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 interindividuella 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 tunntarmsslemhinnan 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 pg/ml dienogest som sågs vid ett t_{max} på 3,8 timmar. Observerat AUC_{0-24h} var 732 ng×tim/ml dienogest. Jämfört med formuleringen med omedelbar frisättning var AUC_{0-24h} ungefär detsamma men C_{max} var lägre och sågs senare efter upprepade 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 säkerhetsfarmakologi, 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)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

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 temperaturanvisningar.
Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (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.

Ett etui för blisterkartan kan medfölja.

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.
Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares
Guadalajara, Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64498

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-05-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-14