ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kelzy 2 mg/0,02 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Weiße Retardtabletten: Jede Tablette enthält 2 mg Dienogest und 0,02 mg Ethinylestradiol.
Grüne Placebo-Tabletten: Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede weiße wirkstoffhaltige Retardtablette enthält 19 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Jede grüne Placebo-Filmtablette enthält 56 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten.

Die wirkstoffhaltige Tablette ist eine weiße, runde Tablette mit einem Durchmesser von etwa 5 mm.

Die Placebo-Tablette ist eine grüne, runde Tablette mit einem Durchmesser von etwa 5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Orale hormonelle Kontrazeption
- Behandlung des Hirsutismus bei polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS)

Bei der Entscheidung, Kelzy zu verschreiben, sind die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), zu berücksichtigen. Das Risiko für eine VTE bei Einnahme von Kelzy ist auch mit dem anderer kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (KHK) zu vergleichen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Dosierung
Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Die Tabletteneinnahme erfolgt kontinuierlich. An 24 aufeinanderfolgenden Tagen wird täglich eine weiße Tablette eingenommen, gefolgt von einer grünen Tablette für 4 Tage. Jede weitere Packung wird am Tag nach der letzten Tablette der vorherigen Packung begonnen. Die Entzugsblutung beginnt in der Regel an Tag 2 bis 3 nach Beginn der Einnahme der grünen Placebo-Tabletten (letzte Reihe) und ist möglicherweise noch nicht beendet, bevor die nächste Packung begonnen wird.

Die Behandlung des Hirsutismus sollte regelmäßig alle 6 bis 12 Monate überprüft werden, um festzustellen, ob eine Fortsetzung erforderlich ist. Sie sollte abgebrochen werden, wenn keine Besserung eintritt.

Beginn der Einnahme von Kelzy zur hormonellen Kontrazeption

- Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva im letzten Monat:
  Die Tabletteneinnahme muss am ersten Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. am ersten Tag der Menstruation) beginnen. Wenn mit der Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode (Barrieremethode) anzuwenden.

- Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring, transdermales Pflaster):
  Die Frau soll mit der Einnahme von Kelzy vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) des zuvor eingenommenen KOK beginnen, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall oder der Einnahme der letzten Placebo-Tablette des zuvor eingenommenen KOK. Wurde ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet, soll die Frau vorzugsweise am Tag der Entfernung des letzten Ringes oder Pflasters mit Kelzy beginnen, spätestens aber, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Implantat, Injektionspräparat) oder einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinpessar (IUS):
  Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann die Frau an jedem beliebigen Tag wechseln (die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterinpessar muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre), ist aber in all diesen Fällen darauf hinzuweisen, in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon:
  Die Frau kann sofort mit der Einnahme von Kelzy beginnen. In diesem Fall muss sie keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen anwenden.

- Nach Entbindung oder Abort im zweiten Trimenon:
  Frauen sind anzuweisen, an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren

Einnahmebeginn ist der Frau zu raten, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden oder die Frau muss ihre erste Menstruationsblutung abwarten.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6

Beginn der Einnahme von Kelzy für die Behandlung von Hirsutismus bei polyzystischem Ovarialsyndrom

Zur Behandlung von Hirsutismus bei Frauen mit PCOS kann die Behandlung an jedem Tag des Menstruationszyklus begonnen werden. Wenn auch eine hormonelle Empfängnisverhütung angestrebt wird, sollte der Abschnitt "Beginn der Behandlung mit Kelzy zur hormonellen Empfängnisverhütung" beachtet werden.

Vorgehen bei vergessener Einnahme zur hormonellen Kontrazeption

Die Zuverlässigkeit der Empfängnisverhütung kann beeinträchtigt sein, wenn weiße Tabletten nicht eingenommen werden, insbesondere wenn die Einnahme an den ersten Tagen der Packung vergessen wird.

Wenn die Frau die weiße wirkstoffhaltige Tablette **weniger als 24 Stunden** zu spät einnimmt, wird der Schutz vor einer Schwangerschaft nicht verringert. Die Frau soll die Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert und die folgenden Tabletten zur gewohnten Zeit einnehmen.

Nimmt die Frau eine weiße, wirkstoffhaltige Tablette **mehr als 24 Stunden** zu spät ein, kann sich der Konzeptionsschutz verringern. Bei vergessenen Tabletteneinnahmen sind grundsätzlich zwei Punkte zu beachten:

1. Das empfohlene Intervall mit hormonfreien Tabletten beträgt 4 Tage, die Einnahme von wirkstoffhaltigen Tabletten ist nie länger als 4 Tage zu unterbrechen.
2. Eine ununterbrochene Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten über 7 Tage ist erforderlich, um eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Systems zu erreichen und eine Ovulationshemmung zu erreichen.

Entsprechend können für die klinische Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Tag 1 bis 7

Die Anwenderin soll die vergessene Tablette so schnell wie möglich einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich ist eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, anzuwenden, bis sie 7 Tage lang ununterbrochen weiße wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat. Wenn in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich an der Placebo-Phase liegt.

- Tag 8 bis 14

Die Anwenderin soll die vergessene Tablette so schnell wie möglich einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Frau die Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt eingenommen

hat, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden. Hat sie mehr als eine Tablette vergessen, ist die Frau darauf hinzuweisen, zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen, bis sie 7 Tage lang ununterbrochen weiße, wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat.

- Tag 15 bis 24

Aufgrund der bevorstehenden Placebo-Phase kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Frau hat die Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt eingenommen. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, bis sie wieder 7 Tage lang ununterbrochen weiße, wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit, bis die weißen, wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 grünen Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Die nächste Blisterpackung muss sofort begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin bis zum Ende des Abschnitts mit den weißen, wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung zu einer Entzugsblutung kommt, allerdings können an den Tagen, an denen sie weiße, wirkstoffhaltige Tabletten einnimmt, Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

2. Der Frau kann auch geraten werden, die Einnahme der weißen, wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Sie soll dann bis zu 4 Tage lang grüne Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe einnehmen, einschließlich der Tage, an denen sie Tabletten vergessen hat, und anschließend mit der nächsten Blisterpackung fortfahren.

Wenn die Frau die Tabletten vergessen hat und in der Placebo-Phase keine Entzugsblutung auftritt, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen.

Fehler bei der Einnahme einer oder mehrerer grüner Tabletten haben keine Folgen, sofern der Abstand zwischen der letzten weißen Tablette der aktuellen Packung und der ersten weißen Tablette der folgenden Packung vier Tage nicht überschreitet. Ausgelassene Placebo-Tabletten sollen verworfen werden, um ein über 4 Tage hinausgehendes hormonfreies Intervall zu vermeiden.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme zur Behandlung von Hirsutismus bei polyzystischem Ovarialsyndrom

Die Wirksamkeit bei der Behandlung von Hirsutismus kann im Falle einer vergessenen Einnahme verringert sein. Bei einer oder mehreren vergessenen Tabletten sollte die Frau nur eine Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, und die Einnahme dann am nächsten Tag zur gewohnten Zeit fortsetzen.
Fehler bei der Einnahme einer oder mehrerer grüner Tabletten haben keine Folgen, sofern der Abstand zwischen der letzten weißen Tablette der aktuellen Packung und der ersten weißen Tablette der folgenden Packung nicht mehr als vier Tage beträgt.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) kann die Resorption unvollständig sein. Wenn Kelzy zur hormonellen Kontrazeption eingesetzt wird, sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen zu treffen.

Bei Erbrechen in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der weißen, wirkstoffhaltigen Tablette, soll für alle Indikationen so schnell wie möglich eine weitere (Ersatz-) Tablette eingenommen werden. Die neue weiße, wirkstoffhaltige Tablette ist möglichst innerhalb von 24 Stunden nach dem üblichen Zeitpunkt der Tabletteneinnahme einzunehmen. Wenn mehr als 24 Stunden vergangen sind, gelten die unter Abschnitt 4.2 genannten Vorgehensweisen für vergessene Tabletten für jede Indikation. Wenn die Frau nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die zusätzliche(n) weiße(n), wirkstoffhaltige(n) Tablette(n) aus einer anderen Blisterpackung entnehmen.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll die Frau mit der nächsten Blisterpackung Kelzy fortfahren, ohne die grünen Placebo-Tabletten aus der aktuellen Packung einzunehmen. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis zum Ende der zweiten Packung. Während der Einnahme der zweiten Packung kann es zu ungeplanten Blutungen oder Schmierblutungen kommen. Nach dem regulären 4-tägigen Intervall der Placebo-Einnahme kann die regelmäßige Einnahme von Kelzy fortgesetzt werden.

Zur Verschiebung der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema der Frau üblich, kann das bevorstehende Placebo-Intervall um die von ihr gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und einer unplanmäßigen Blutung oder Schmierblutung während der Einnahme aus der darauf folgenden Packung (wie beim Hinauszögern der Entzugsblutung).

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Kelzy ist nur nach der Menarche indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patientinnen
Nicht indiziert. Kelzy ist nicht nach der Menopause indiziert.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion
Kelzy ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion
Kelzy wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Verfügbare Daten legen keine Änderung der Behandlung bei dieser Patientengruppe nahe.

<u>Art der Anwendung</u>

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Tritt eine der aufgelisteten Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme von KHK auf, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
    - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
    - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
    - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
    - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
    - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
    - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
    - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
    - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
    - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
        - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
        - Schwere Hypertonie
        - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren
- bekannte, durch Sexualsteroide beeinflusste maligne Erkrankungen (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Mamma) oder der Verdacht darauf
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen

Kelzy ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Andere Faktoren, die sich auf Kreislaufereignisse auswirken

Bei Frauen mit PCOS sollte eine erhöhte Prävalenz von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie oder ein erhöhtes Grundrisiko für venöse Thromboembolien, berücksichtigt werden.

Die Eignung von Kelzy ist mit der Frau zu besprechen, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Frau anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Kelzy beendet werden muss.

Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KHK abzusetzen. Falls eine gerinnungshemmende Therapie begonnen wird, muss wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Cumarine), eine geeignete alternative Empfängnisverhütung erfolgen.

Kreislauferkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, einschließlich Kelzy, können ein etwas höheres Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, ist nur nach einem Gespräch mit der Frau zu treffen, um sicherzustellen, dass sie das Risiko für eine VTE bei Einnahme von Kelzy versteht, wie ihre vorliegenden Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen und dass ihr Risiko für eine VTE im ersten Jahr der Einnahme am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, entwickeln innerhalb eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass innerhalb eines Jahres bei ungefähr 6 bis 12 von 10 000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass innerhalb eines Jahres ungefähr 6[1] von 10 000 Frauen, die ein niedrig dosiertes KHK mit Levonorgestrel anwenden, eine VTE erleiden.

Daten aus Studien mit Frauen, die ein Dienogest- und Ethinylestradiol (2 mg/0,03 mg) enthaltendes KHK einnahmen, schätzten[2], dass 8 bis 11 von 10 000 Frauen innerhalb eines Jahres eine VTE entwickeln werden.

Diese Anzahl an jährlichen VTE ist niedriger als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

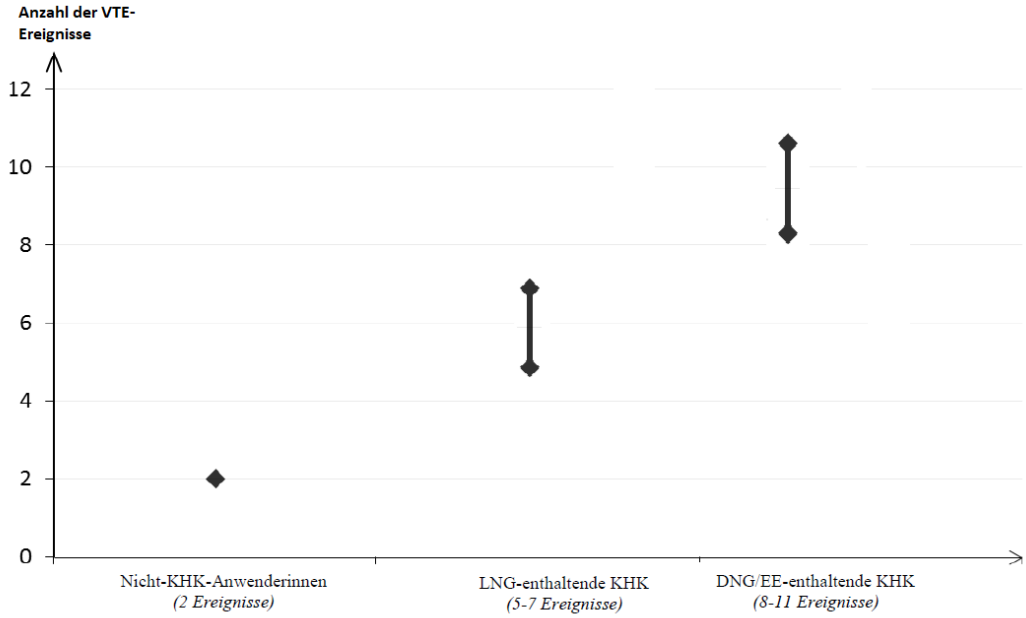
Eine VTE kann in 1 bis 2 % der Fälle tödlich verlaufen.

---

[1] Mittelwert der Spannweite 5 bis 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

[2] Daten einer Meta-Analyse schätzen, dass das Risiko für eine VTE bei Anwenderinnen von Dienogest/Ethinylestradiol 2 mg/0,03 mg geringfügig erhöht ist im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen KOK (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] von 1,57 mit einem Risiko im Bereich von 1,07 bis 2,30.

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10 000 Frauen in einem Jahr



[1] Mittelwert der Spannweite 5 bis 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6
[1] Daten einer Meta-Analyse schätzen, dass das Risiko für eine VTE bei Anwenderinnen von Dienogest/Ethinylestradiol 2 mg/0,03 mg geringfügig erhöht ist im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen KOK (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] von 1,57 mit einem Risiko im Bereich von 1,07 bis 2,30.

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über Thrombosen in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

<u>Risikofaktoren für VTE</u>

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Frau zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1).

Kelzy ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren bestehen, die sie einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos die Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Einnahme der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der

Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von mehr als 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	kompletten Remobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Kelzy nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHK getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)
Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Venenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im Bein, die möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkbar sind
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder verfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- stechender Schmerz im Brustkorb
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

Einige dieser Symptome (z. B. Kurzatmigkeit, Husten) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle 2). Kelzy ist kontraindiziert, wenn eine Frau einen schwerwiegenden Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE aufweist, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos die Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 2: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHK getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit vaskulären Nebenwirkungen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Symptome einer ATE
Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Köperseite
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder

Koordinationsstörungen
- plötzliche Verwirrtheit, Sprach- oder Verständnisschwierigkeiten
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden
- Völlegefühl, Verdauungsbeschwerden oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge

Tumorerkrankungen
In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, welche Rolle hier die schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) spielen.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Mammakarzinomrisiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva oder solchen, die früher kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Beweise für einen ursächlichen Zusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, auf die biologischen Wirkungen von KOK oder auf eine Kombination von beidem zurückzuführen sein. Der Brustkrebs, der bei regelmäßigen Anwenderinnen diagnostiziert wird, ist in der Regel klinisch weniger weit fortgeschritten als der Krebs, der bei Nicht-Anwenderinnen diagnostiziert wird.

Selten wurde bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differenzialdiagnostisch ist an einen Lebertumor zu denken, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Maligne Tumoren können lebensbedrohend oder tödlich sein.

Sonstige Erkrankungen
Frauen mit Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können während der Einnahme von KOK ein erhöhtes Risiko eine Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, von einem geringen Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch während der Anwendung eines KOK ein dauerhaft erhöhter Blutdruck entwickelt, soll der

Arzt das orale Kontrazeptivum vorzugsweise absetzen und die Hypertonie vorsorglich behandeln. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder aufgenommen werden, wenn sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Es wurde berichtet, dass die folgenden Erkrankungen sowohl in der Schwangerschaft als auch bei der Einnahme eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern, wobei ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK bislang jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erfordern, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines cholestatischen Ikterus, der in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetreten ist, erfordert das Absetzen von KOK. Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Dosierung bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden.

Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa können mit der Einnahme von KOK in Verbindung gebracht werden.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu Chloasma kommen. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollen während der Einnahme dieses Arzneimittels den Kontakt mit Sonnenlicht oder mit ultravioletter Strahlung vermeiden.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen ist zu raten, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

<u>Ärztliche Untersuchung/Beratung</u>
Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Kelzy muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es muss eine Differentialdiagnose gestellt werden, die andere mit Hyperandrogenismus assoziierte Pathologien ausschließt, wenn das Produkt zur Behandlung von Hirsutismus verwendet wird.
Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Kelzy im Vergleich zu anderen KHK, der Symptome einer VTE und ATE, der bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Frau ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen soll den

gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Frauen sind darüber aufzuklären, dass hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit
Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2) oder gastrointestinale Störungen auftreten (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zyklusstörungen
Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Bei anhaltenden bzw. anhaltend unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sind nichthormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und entsprechende diagnostische Maßnahmen zu ergreifen, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass es bei einigen Frauen im Placebo-Intervall zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das KOK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

Auf der Grundlage von Patientinnentagebüchern aus klinischen Studien, betrug der Prozentsatz der Frauen bei denen während der Zyklen 2 bis 6 ungeplante Blutungen auftraten, 50,5 %. Der Prozentsatz der Frauen pro Zyklus, bei denen es in den Zyklen 2 bis 9 zu ungeplanten Blutungen kam, betrug 41,7 %.

Der Prozentsatz der Frauen, die die Phase-III-Studien LPRI424-301 und 302 in der EU aufgrund einer Nebenwirkung im Zusammenhang mit Blutungen abbrachen, betrug 1,7 %.

Der Anteil der Probandinnen mit länger anhaltenden Blutungen (>10 aufeinanderfolgende Tage) für Kelzy betrug in den Zyklen 2 bis 9 5,6 %.

Bei Anwenderinnen von Kelzy kann eine Amenorrhoe auftreten, obwohl sie nicht schwanger sind. Auf der Grundlage von Patientinnentagebüchern aus einer klinischen Vergleichsstudie tritt in etwa 10,5 % der Zyklen 2 bis 9 eine Amenorrhoe auf.

Kelzy enthält Lactose
Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Fachinformationen gleichzeitig verordneter Arzneimittel sind auf mögliche Wechselwirkungen zu überprüfen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Kelzy
Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Vorgehensweise
Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung
Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollen zusätzlich zu dem KOK vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung angewendet werden.
Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, ist direkt ohne das übliche Placebo-Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK zu beginnen.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonellen Verhütungsmethode empfohlen.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion), wie z. B.:
Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK
Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie Kombinationen aus beiden, können bei gleichzeitiger Anwendung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.
Daher sind die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen zu überprüfen. Im Zweifel muss von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)
Dienogest ist ein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 3A4. Die klinische Relevanz von potenziellen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unklar. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Enzyminhibitoren kann die Plasmakonzentration von Estrogen oder Gestagen oder beiden erhöhen. Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4-

oder 1,6-fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 0,035 mg Ethinylestradiol enthalten.

Einfluss von Kelzy auf andere Arzneimittel
KOK können die Metabolisierung bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Cyclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, und zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung der Plasmakonzentrationen führt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (*Upper Limit of Normal*, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK anwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Kelzy Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann wieder mit Kelzy begonnen werden.

Andere Formen von Wechselwirkungen
Laboruntersuchungen
Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen verändern, unter anderem von biochemischen Parametern zur Bestimmung der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, ferner der Plasmaspiegel von (Transport)proteinen, z. B. von kortikosteroid-bindendem Globulin, Lipid-/Lipoproteinfraktionen, sowie von Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Kelzy ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls während der Einnahme von Kelzy eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der Schwangerschaft.

Tierexperimentelle Studien zeigten Nebenwirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser experimentellen Ergebnisse bei Tieren können Nebenwirkungen, welche auf die hormonellen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK

während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für Nebenwirkungen beim Menschen.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt ist vor der erneuten Einnahme von Kelzy nach einer Anwendungspause zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit
Die Laktation kann durch KOK beeinflusst werden, da diese zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen können. Geringe Mengen steroidaler Wirkstoffe von Kontrazeptiva und/oder ihrer Metaboliten können während der Anwendung von KOK in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können Auswirkungen auf das Kind haben. Daher ist Kelzy nicht anzuwenden, bis die stillende Mutter ihr Kind vollständig abgestillt hat.

Fertilität
Kelzy ist zur oralen Empfängnisverhütung angezeigt. Informationen zur Wiedererlangung der Fruchtbarkeit finden Sie in Abschnitt 5.1.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Anwenderinnen von KOK wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Dienogest/Ethinylestradiol 2 mg/0,02 mg während der klinischen Studien (1953 Frauen) waren intermenstruelle Blutungen (8,9%), Brustbeschwerden (5%) und Kopfschmerzen (4,2%).

Veränderungen des Menstruationsverhaltens waren eine in den klinischen Studien häufig berichtete Nebenwirkung (siehe Abschnitt 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) aufgeführt. Die Häufigkeiten beruhen auf Daten aus klinischen Studien. Es sind alle Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien mit Dienogest/Ethinylestradiol 2/0,02 mg berichtet wurden. Alle in der Kategorie „selten“ aufgeführten Nebenwirkungen traten nur einmal (bei einem Probanden) auf, was einem Anteil von < 0,1 % entspricht.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist in folgende Kategorien eingeteilt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan-klassen (MedDRA)	**Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginal-infektion[1]	Harnwegs-infektion[2]	Genitaler Herpes Myringitis	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Fibroadenom in der Brust	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie	
Erkrankungen des Immunsystems				Exazerbation von Symptomen eines hereditären und erworbenen Angioödems
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose	Hyperthyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Appetitstörung[3] Flüssigkeitsre-tention Hyperglykämie Insulinresistenz	Dyslipidämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Libidostörung Stimmungs-schwankungen[5]	Angst[6] Depression Schlafstörung[7] psychische Störung[8]		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[9]	Migräne[10] Schwindelgefühl	Dysgeusie Hypoästhesie Parästhesie	
Augenerkran-kungen			Augenjucken Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkran-kungen			Palpitationen	
Gefäßerkran-kungen		Thrombotische Ereignisse[11] Hypertonie Hitzewallung	Blutdruck-fluktuation Hämatom Besenreiservarizen Varizen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Epistaxis	

Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Übelkeit Abdominal-schmerz[12]	Erbrechen Diarrhoe Flatulenz Aufgetriebener Bauch	Obstipation Dyspepsie Gastroösophageale Refluxerkrankung Hyperästhesie der Zähne	
Erkrankungen der Haut und des Unter-hautgewebes	Akne	Alopezie Pruritus Dermatitis[13] Hyperhidrosis[14] Ausschlag[15] Trockene Haut Hauterkrankung[16]	Chloasma Urtikaria	
Skelettmusku-latur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Schmerz in den Extremitäten	Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Haematurie Leukozyturie	
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	Intermenstruelle Blutung[17] Brustbe-schwerden[18] Dysmenorrhoe[19]	Amenorrhoe Menstruationsstörungen[20] Vaginale Blutung[21] Ovarialzysten Vulvovaginale Trockenheit Beckenschmerz[22] Vulvovaginaler Pruritus Zervixdysplasie Dyspareunia vaginaler Ausfluss Vulvovaginale Entzündung	Endometrium-hyperplasie Beschwerden im Genitalbereich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Ermüdung[23] Schwellung[24] Ödem peripher	Unbehagen Trägheit Generelle Verschlechterung des physischen Zustandes	
Untersuchungen	Gewichtszu-nahme[25] Thyreotropin im Blut erhöht	Triglyzeride im Blut erhöht Leberenzym erhöht[26] Kreatinphospho-kinase im Blut erhöht Cholesterin im Blut erhöht Laktatdehydro-genase im Blut erhöht Prolaktin im Blut erhöht	Fibrin D Dimer erhöht Blutdruck anomal	

*Nebenwirkung wurde nur in der Studie festgestellt, die bei Frauen mit PCOS zur Behandlung von Hirsutismus durchgeführt wurde

1 einschließlich vulvovaginale Pilzinfektion, vulvovaginale Candidiasis und bakterielle Vaginose
2 einschließlich Bakteriurie
3 einschließlich Appetitrminderung und Appetitsteigerung
4 einschließlich Libidoverlust und Störung der sexuellen Aversion
5 einschließlich Stimmungsschwankungen, Stimmungsänderungen, depressive Stimmung, Reizbarkeit, Affektlabilität, affektive Störung, Lustlosigkeit und Apathie
6 einschließlich Angststörung, Nervosität, Unruhe, Dysphorie und Anspannung
7 einschließlich Schlaflosigkeit und Somnolenz
8 einschließlich geistige Beeinträchtigungen, Borderline-Persönlichkeitsstörung und Panikattacke
9 einschließlich Spannungskopfschmerz
10 einschließlich Migräne mit Aura
11 einschließlich tiefer Venenthrombose, venöser Thrombose und Lungenembolie
12 einschließlich oberer Abdominalschmerz und untere Abdominalschmerz
13 einschließlich atopische Dermatitis, allergische Dermatitis und periorale Dermatitis
14 einschließlich nächtliche Schweißausbrüche
15 einschließlich fleckigem Ausschlag
16 Teleangiektasien*
17 einschließlich Uterusblutung und Metrorrhagie
18 einschließlich Brustschmerz, Brustverengung, Brustvergrößerung und Spannungsgefühl in der Brust
19 einschließlich prämenstruelle Schmerzen
20 einschließlich Oligomenorrhoe, unregelmäßige Menstruation, Menorrhagie und Polymenorrhoe
21 einschließlich starker Menstruationsblutung
22 einschließlich Schmerzen der Gebärmutterschleimhaut und Gebärmutterspasmen*
23 einschließlich Asthenie
24 einschließlich periphere Schwellung, generalisiertes Ödem und Schwellung
25 einschließlich Adipositas
26 einschließlich ALT erhöht, AST erhöht und GGT erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Frauen, die KHK anwenden, wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie, beobachtet, worauf in Abschnitt 4.4 näher eingegangen wird.

Bei Frauen die KOK anwenden, wurde über die folgenden schweren Nebenwirkungen berichtet, die in Abschnitt 4.4 erläutert werden.

Tumoren

- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOK geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt.
- Lebertumoren
- Zervixkarzinom

Andere Erkrankungen

- Frauen mit Hypertriglyceridämie (erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Anwendung von KOK)
- Hypertonie
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust
- Leberfunktionsstörungen
- Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

Wechselwirkungen
Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +49 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist sehr gering. Wenn z. B. ein Kind mehrere Kelzy-Tabletten gleichzeitig einnimmt, sind daraus resultierende toxische Symptome unwahrscheinlich. Symptome, die in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Eine spezielle Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Falls nötig, soll eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA16

Wirkmechanismus

Die kontrazeptive Wirkung von Kelzy beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung als die wichtigste anzusehen ist.

Kelzy enthält Dienogest und Ethinylestradiol. Dienogest ist ein Nortestosteronderivat, das keine androgene, sondern vielmehr eine antiandrogene Wirkung hat, die etwa ein Drittel derjenigen von Cyproteronacetat beträgt. Dienogest bindet an den Progesteronrezeptor der menschlichen Gebärmutter mit nur 10 % der relativen Affinität von Progesteron. Trotz seiner geringen Affinität zum Progesteronrezeptor hat Dienogest *in vivo* eine starke gestagene Wirkung. Dienogest hat *in vivo* keine signifikante androgene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung.

Ethinylestradiol ist ein starkes, oral wirksames synthetisches Estrogen, das häufig in Kontrazeptiva verwendet wird.

Zur Behandlung von Hirsutismus bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom reguliert die Kombination aus Dienogest und Ethinylestradiol die androgenen Wirkungen, die zur Entwicklung von Hirsutismus bei Frauen mit PCOS führen, indem sie den Gehalt an Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) erhöht und den Gehalt an androgenen Hormonen senkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei oraler hormoneller Kontrazeption

Mit Kelzy wurden in Europa zwei multizentrische klinische Studien der Phase III für die Indikation der hormonellen Kontrazeption durchgeführt.

In der gepoolten Analyse der beiden europäischen Phase III Studien wurden die folgenden Pearl-Index-Werte (obere Grenze 95 %-Konfidenzintervall (KI)) berechnet:

Pearl-Index (18 bis 35 Jahre), Anwenderinnen + Methodenversagen: 0,2 (obere Grenze 95 % KI: 0,77).

Pearl-Index (18 bis 45 Jahre), Anwenderinnen + Methodenversagen: 0,2 (obere Grenze 95 % KI: 0,64).

Der Pearl-Index wurde auf der Grundlage der Anzahl der Expositionszyklen berechnet, die in den europäischen klinischen Phase-III-Studien erzeugt wurden. Der Expositionszyklus wurde dabei als ein 28-Tage-Zyklus definiert, für den mindestens ein Eintrag im Behandlungstagebuch über die Einnahme des Prüfpräparats (IMP) vorhanden sein muss. Darüber hinaus gilt ein Zyklus als Expositionszyklus, wenn die Studienteilnehmerin während dieses Zyklus schwanger wird, unabhängig davon, ob es sich um einen 28-Tage-Zyklus handelt oder nicht.

Pearl-Indizes für Kelzy-Anwenderinnen in den gepoolten Studien LPRI-424/301 und LPRI-424/302
In den Studien LPRI-424/301 und LPRI-424/302 wurden bei Frauen, die Kelzy in bis zu 13 × 28-tägigen Zyklen angewendet hatten, während des Einnahmezeitraums des Arzneimittels, insgesamt 2 bestätigte Schwangerschaften beobachtet, darunter eine Schwangerschaft aufgrund von Methodenversagen und eine Schwangerschaft aufgrund von Anwenderinnenversagen. Beide Schwangerschaften wurden bei Probandinnen ≤ 35 Jahren gemeldet. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anzahl der Zyklen und die Gesamt-PI, die PIs auf der Grundlage der auswertbaren Zyklen und die PIs bei Methodenversagen (bestätigte Schwangerschaften) für alle Frauen und für Frauen im Alter von ≤ 35 Jahren.

	Kelzy	
	Frauen ≤ 35 Jahre n = 1 309	**Alle Frauen n = 1 576**
Pearl-Index insgesamt		
Gesamtanzahl der Expositionszyklen	12 126	14 597
Bestätigte Schwangerschaften unter Einnahme des Arzneimittels (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 der auswertbaren Zyklen		
Gesamtanzahl der auswertbaren Zyklen	9 624	11 808
Bestätigte Schwangerschaften unter Einnahme des Arzneimittels (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 des Methodenversagens		
Gesamtanzahl der perfekten Zyklen	6 415	8 006
Bestätigte Schwangerschaften unter Einnahme des Arzneimittels (n [%])	1 (0,1)	1 (0,1)
Pearl-Index (95 % KI)	0,42 (0,01, 1,13)	0,2 (0,09)

Die kumulierte 13-Zyklen-Schwangerschaftsrate (95 % KI) aller Kelzy-Anwenderinnen (FAS) aus beiden Studien lag bei 0,15 (0,00, 0,36), die der Altersuntergruppe ≤ 35 Jahre bei 0,18 (0,00, 0,43).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Behandlung des Hirsutismus mit polyzystischem Ovarialsyndrom

Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie (LPRI-424/304) wurde mit Kelzy zur Behandlung von Hirsutismus bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) durchgeführt. In die Studie wurden 305 Frauen zwei Jahre nach der Menarche mit der Diagnose PCOS eingeschlossen und (im Verhältnis 4:1) randomisiert der Behandlung mit Kelzy (n=244) oder Placebo (n=61) zugeteilt. Die Behandlung erfolgte über neun Zyklen à 28 Tage. Eine Untergruppe von 25 Jugendlichen im Alter von 14 bis 17 Jahren wurde ebenfalls in die Studie aufgenommen. Zu Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Gesamtpopulation (n=291), basierend auf der Sicherheitspopulation (d. h. alle Probanden, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten), 25,0 Jahre. 80,5 % der Studienteilnehmer hatten einen Body-Mass-Index (BMI) ≤ 30 kg/m², 19,6 % einen BMI > 30 kg/m².

In dieser Studie wurde eine angepasste Version des modifizierten Ferriman-Gallwey-Scores (mFG) verwendet. Die angepasste Bewertung schloss die Oberlippen- und Kinnpartie von der Beurteilung aus und verlangte von den Teilnehmern, sich vor jeder

Bewertung mindestens 15 Tage lang nicht zu rasieren. Dieser Ansatz sollte die Akzeptanz bei den Patienten erhöhen und die Beurteilungen standardisieren. Daher sind die in dieser Studie berichteten angepassten mFG-Scores nicht direkt mit den in der klinischen Routine verwendeten Standard-mFG-Scores vergleichbar. Zu Beginn der Studie wiesen 80,9 % der Frauen im Full Analysis Set (FAS) einen angepassten mFG-Gesamtscore von <14 auf (leicht ausgeprägter Hirsutismus), 16,8 % der Frauen hatten einen angepassten mFG-Gesamtscore von 14-19 (mäßiger Hirsutismus) und 2,3 % der Frauen hatten einen angepassten mFG-Gesamtscore von >19 (schwerer Hirsutismus).

Nach 9x28 Tagen hatten die Frauen, die Kelzy einnahmen, im Vergleich zu den Frauen in der Placebogruppe eine bessere Verringerung des angepassten modifizierten Ferriman-Gallwey-Scores (mFG).

Die Ergebnisse sind der unten dargestellten Tabelle zu entnehmen.

Veränderungen der angepassten mFG-Werte - Vollständiger Analysesatz

Parameter	**Statistik**	**LPRI-424 (N=209)**	**Placebo (N=47)**
Veränderung des angepassten mFG-Scores bei Besuch 5/früher Absetztermin (EDV) gegenüber dem Ausgangswert	n	201	44
	LS Mean	-3.77	-1.54
	97.5% KI	(-4.29, -3.26)	(-2.64, -0.43)
	95% KI	(-4.18, -3.37)	(-2.40, -0.67)
	LS Mean Difference	-2.24	
	SE	0.487	
	98.75% KI	(-∞, -1.14)	
	95% KI	(-3.19, -1.28)	
	P-value*	<.0001	

*Der p-Wert wurde bei α=0,0125 getestet (einseitiger Test).
Der vollständige Analysesatz wurde definiert als alle Probanden, die mindestens eine Dosis IP erhielten und bei denen mindestens eine Bewertung der primären Wirksamkeitsmessung erfolgte.
Besuch 5 = Tag 29 (+3) des 9.

Analyse von Respondern - Vollständiger Analysesatz

Parameter	LPRI-424 (N=209)	Placebo (N=47)
Responder [n]	63	7
Nicht-Responder [n]	138	37
Response Raten [%]	31.3	15.9
95.0% KI	(25.0, 38.2)	(6.6, 30.1)
97.5% KI	(24.2, 39.2)	(5.8, 32.1)
Unterschied der Response Raten [%]	15.4	
98.75% KI	(-3.8, ∞)	
95% KI	(-1.2, 26.7)	
P-value	0.0271*	

*Der p-Wert wurde bei α=0,0125 getestet (einseitiger Test).
Der vollständige Analysesatz wurde definiert als alle Probanden, die mindestens eine Dosis IP erhielten und bei denen mindestens eine Bewertung der primären Wirksamkeitsmessung erfolgte.
Responder wurden definiert als Probanden mit einer Reduktion des angepassten mFG-Scores von ≥50% gegenüber dem Ausgangswert bei Besuch 5/EDV.
Nicht-Responder, definiert als Probanden mit einer Reduktion des adaptierten mFG-Scores um <50% gegenüber dem Ausgangswert bei Besuch 5/EDV.
Probanden, bei denen der Ausgangswert oder die Endpunktbewertung fehlte, wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Kinder und Jugendliche
Es gibt nur begrenzte klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Anwendung von KOK in Jugendlichen unter 18 Jahren.

Die europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Kelzy in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe gemäß der Entscheidung über den pädiatrischen Prüfplan (PIP) für die gewährte Indikation zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zu Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption
Die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol beträgt etwa 45 %, mit einer großen interindividuellen Variabilität von etwa 20 bis 65 %. Die Plasmaprofile nach wiederholter täglicher Einnahme der Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (2 mg Dienogest und 20 µg Ethinylestradiol) waren durch eine mittlere C_{max} von 64 pg/ml Ethinylestradiol bei einer t_{max} von 3,8 Stunden gekennzeichnet. Die beobachtete AUC_{0-24h} betrug 706 pg×h/ml Ethinylestradiol. Im Vergleich zur Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, wurde die t_{max} später beobachtet, und zwar nach 3,8 Stunden (verzögerter Wirkstofffreisetzung) im Vergleich zu 1,3 Stunden (sofortiger Wirkstofffreisetzung). Nahrungsmittel haben keinen Einfluss auf das PK-Profil von Kelzy.

Verteilung
Ethinylestradiol wird ausgeprägt (zu etwa 98 %), aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Das scheinbare Verteilungsvolumen für eine orale Dosis von 0,03 mg nach einmaliger Einnahme liegt zwischen 576 und 625 L.

Biotransformation
Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmmukosa als auch der Leber. Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber eine Vielzahl von hydroxylierten und methylisierten Metaboliten werden gebildet. Diese liegen als freie Metaboliten und Glucuronid- und Sulfatkonjugate vor.

Elimination
Die Serumspiegel von Ethinylestradiol nehmen in zwei Phasen ab, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden gekennzeichnet sind. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Urin und der Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertzeit der Metaboliten beträgt ungefähr einen Tag.

Dienogest

Resorption
Dienogest hat eine hohe orale Bioverfügbarkeit von über 90 %. Die Plasmaprofile nach wiederholter täglicher Einnahme der Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (2 mg Dienogest und 20 µg Ethinylestradiol) waren durch eine mittlere C_{max} von 59 ng/ml Dienogest bei einer t_{max} von 3,8 Stunden gekennzeichnet. Die beobachtete AUC_{0-24h} betrug 732 ng×h/ml Dienogest. Im Vergleich zur Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung war die AUC_{0-24h} vergleichbar, aber die C_{max} lag niedriger und wurde nach wiederholter Einnahme der Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung später beobachtet.
Nahrungsmittel haben keinen Einfluss auf das PK-Profil von Kelzy.

Verteilung
Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder cortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Ca. 10 % der Gesamtwirkstoffkonzentration im Serum liegen als freies Steroid vor. 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Der durch das Ethinylestradiol induzierte SHBG-Anstieg beeinflusst die Serumproteinbindung von Dienogest nicht. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest liegt nach einer einzelnen, oralen Dosis von 1 mg bei ca. 40 l.

Biotransformation
Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden rasch aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde.

Elimination
Nach oraler Anwendung von 0,1 mg Dienogest pro kg Körpergewicht beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion 3:1. Die Serum-Clearance von Dienogest beträgt ~ 64 ml/min, und die $t_{½}$ für die Ausscheidung der Metaboliten über den Urin liegt bei ungefähr 14 h. Die meisten Metaboliten werden in den ersten 24 h ausgeschieden, und etwa 86 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest bestätigten die erwarteten estrogenen und gestagenen Effekte.

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität, zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualhormone das Wachstum verschiedener hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Ethinylestradiol und Dienogest das Potenzial haben, ein Risiko für die aquatische Umwelt darzustellen (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weiße (wirkstoffhaltige) Tablette:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E 464)
Povidon
Magnesiumstearat (E 470b)
Wasserfreies kolloidales Siliciumdioxid

Überzug
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)

Grüne Tablette (Placebo)
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (E 470b)

Überzug
Hypromellose (E 464)
Triacetin (E 1518)
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Eisenoxid gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC-PE-PVDC/Aluminium) mit 24 weißen Tabletten und 4 grünen Tabletten.

Die Packungsgrößen sind 1 × 28, 3 × 28, 6 × 28 und 13 × 28.

Eine Schutzhülle für den Blister kann beigelegt sein.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber
Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Deutschland
germany@exeltis.com

Vertrieb
Exeltis Austria GmbH
Judenplatz 7/Top 2
1010 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 142101

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.04.2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.