

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kelzy 2 mg/0,02 mg Retardtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Weißer 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 von Hirsutismus bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS)

Bei der Entscheidung, Kelzy zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Kelzy mit dem von anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (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 durchgehend. An 24 aufeinanderfolgenden Tagen wird täglich eine weiße Tablette eingenommen, gefolgt von einer grünen Tablette für 4 Tage. Mit der jeweils nächsten Packung wird am Tag nach der letzten Einnahme der Tablette aus 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 von Hirsutismus sollte regelmäßig alle 6 bis 12 Monate überprüft werden, um festzustellen, ob eine Fortsetzung der Behandlung erforderlich ist. Sie sollte abge-

brochen werden, wenn keine Besserung eintritt.

**Beginn der Einnahme von Kelzy zur hormonellen Kontrazeption**

- Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva im letzten Monat:

Mit der Tabletteneinnahme ist am ersten Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. am ersten Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn mit der Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine nichthormonelle Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden.

- Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring, transdermales Pflaster):

Mit der Einnahme von Kelzy sollte die Frau 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 einnahme-freien Intervall oder der Einnahme der letzten Placebo-Tablette des zuvor eingenommenen KOK. Wurde ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, sollte 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 gestagenfreisetzenden Intrauterinapparat (IUS):

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann die Frau an jedem beliebigen Tag wechseln (die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterinapparat muss am Tag der Entfernung erfolgen und die Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode erforderlich.

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

- Nach Entbindung oder Abort im zweiten Trimenon:

Frauen sollten angewiesen werden, 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 sollte der Frau geraten werden, 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 Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom**

Zur Behandlung von Hirsutismus bei Frauen mit PCOS, kann die Behandlung an jedem Tag des Menstruationszyklus begonnen werden. Wenn zusätzlich eine hormonelle Kontrazeption angestrebt wird, sollten die Angaben im Abschnitt "Beginn der Behandlung mit Kelzy zur hormonellen Kontrazeption" befolgt werden.

**Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme bei hormoneller Kontrazeption**

Die Zuverlässigkeit der Kontrazeption kann verringert sein, wenn weiße Tabletten vergessen 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, ist der Schutz vor einer Schwangerschaft nicht verringert. Die Frau sollte die Tablette einnehmen, sobald sie dies bemerkt. Alle darauffolgenden Tabletten sind wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

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 sollte nie länger als 4 Tage unterbrochen werden.
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 sollte 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 sollte eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, angewendet werden, bis sie 7 Tage lang ununterbrochen weiße wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat. Wenn in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. 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 sollte 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 Maß-

# Kelzy 2 mg/0,02 mg Retardtabletten



nahmen anzuwenden. Hat sie mehr als eine Tablette vergessen, soll die Frau darauf hingewiesen werden, zusätzliche Schutzmaßnahmen 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, sollte die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und zusätzliche Schutzmaßnahmen 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 gewohnten Zeit, bis die weißen, wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 grünen Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung muss sofort begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin bis zum Aufbrauchen der Tabletten des Abschnitts mit den weißen, wirkstoffhaltigen Tabletten aus 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 sollte 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 Tabletteneinnahme vergessen hat und in der Placebo-Tabletten-Phase keine Entzugsblutung auftritt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Fehler bei der Einnahme einer oder mehrerer grüner Tabletten haben keine Auswirkungen, 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 sollten verworfen werden, um ein über 4 Tage hinausgehendes hormonfreies Intervall zu vermeiden.

## Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme bei der Behandlung von Hirsutismus bei Frauen mit 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, sobald sie sich daran erinnert, nur eine Tablette einnehmen, und die Einnahme dann am nächsten Tag zur gewohnten Zeit fortsetzen.

Fehler bei der Einnahme einer oder mehrerer grüner Tabletten haben keine Auswirkungen, sofern der Zeitraum zwischen der letzten weißen Tablette der aktuellen Blisterpackung und der ersten weißen Tablette der folgenden Blisterpackung nicht mehr als vier Tage beträgt.

Wenn zusätzlich eine hormonelle Kontrazeption angestrebt wird, sollten die Angaben im Abschnitt "Beginn der Behandlung mit Kelzy zur hormonellen Kontrazeption" befolgt werden.

## 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 erforderlich.

Bei Erbrechen in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der weißen, wirkstoffhaltigen Tablette, sollte bei allen Indikationen so schnell wie möglich die nächste (Ersatz-) Tablette eingenommen werden. Die Einnahme dieser weißen, wirkstoffhaltigen Tablette sollte möglichst innerhalb von 24 Stunden nach dem üblichen Zeitpunkt der Tabletteneinnahme erfolgen. Wenn mehr als 24 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich für jede Indikation die im Abschnitt 4.2 unter „Vorgehensweisen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise. 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, sollte 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 unplanmäßigen 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 üblich, kann das bevorstehende Placebo-Tabletten-Intervall um die von ihr gewünschte Anzahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und während der Einnahme aus der folgenden

Packung einer unplanmäßigen Blutung oder Schmierblutung (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 nach der Menopause nicht indiziert.

### Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen

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

### Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen

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

## 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme von KHK auftreten, 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 (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) 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 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 Risiko-

faktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:

- o Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
- o Schwere Hypertonie
- o Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brüste) oder der Verdacht darauf
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen

Kelzy ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Warnhinweise**

Die Eignung von Kelzy sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem erstmaligen 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 sollte.

Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KHK abzusetzen. Wird eine antikoagulatorischen Therapie begonnen, sollte wegen der Teratogenität dieser Therapie (Kumarine), eine geeignete alternative Kontrazeption eingeleitet werden.

Kreislaufkrankungen

**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, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, um sicherzustellen, dass sie das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Kelzy versteht, wie ihre vorliegenden Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen und das ihr Risiko für eine VTE im ersten Jahr der Anwendung 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, erleiden im Verlauf 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) KHK anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ungefähr 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6<sup>1</sup> von 10.000 Frauen, die ein niedrig dosiertes Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Daten aus Studien mit Frauen, die ein Dienogest und Ethinylestradiol (2 mg/0,03 mg) enthaltendes KHK einnahmen, ließen die Schätzung<sup>2</sup> zu, dass zwischen 8 und 11 von 10.000 Frauen innerhalb eines Jahres eine VTE entwickeln werden.

Diese Anzahl an VTE pro Jahr 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.

Siehe Abbildung

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.

**Risikofaktoren für VTE**

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Frau zusätzliche Risikofaktoren bestehen, ins-

besondere 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 das Risiko der 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).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

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 ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwendet.

Bei einer tiefen Venenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerzen oder Druckschmerzempfindlichkeit im Bein, die möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkbar sind
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

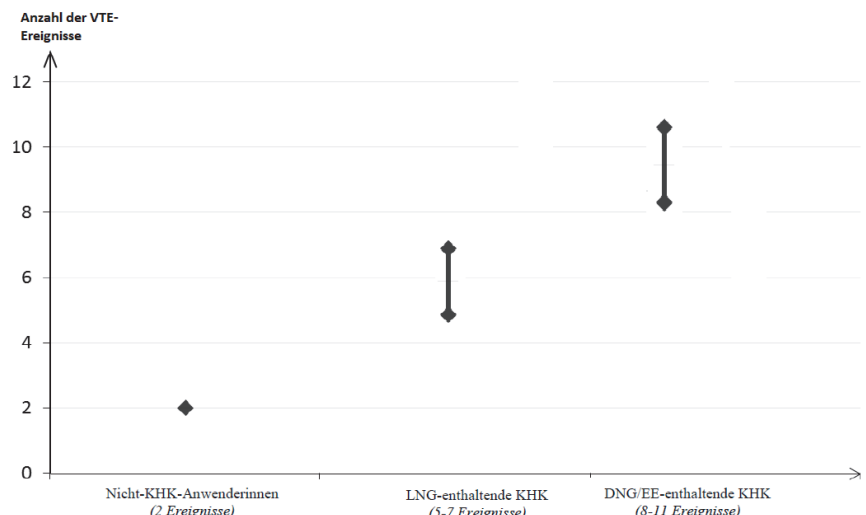
Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- stechender Brustschmerz

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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 KHK (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**



- 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. TIA, 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 das Risiko der 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).

Siehe Tabelle 2

**Symptome einer ATE**

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwendet.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- 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.

**Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE**

| Risikofaktor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 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<br><br>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. | In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Remobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.<br><br>Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Kelzy nicht vorab abgesetzt wurde. |
| Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwisterkind 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 erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zunehmendes Alter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Insbesondere älter als 35 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**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/m <sup>2</sup> )                                                                                                             | Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.                                                                                      |
| Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwisterkind 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 unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind                                                                                          | Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematoses.                                                    |

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

**Weitere Faktoren, die das Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse beeinflussen**

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.

**Tumoren**

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 Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs für Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlichen diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK 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. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die regelmäßig KOK anwenden, ist in der Regel klinisch weniger weit fortgeschritten als der Krebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die noch nie KOK angewendet haben.

In seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen von KOK über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differenzialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KOK anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Maligne Tumoren können lebensbedrohend oder tödlich sein.

#### Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter der Einnahme von KOK 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 eine anhaltende, klinisch relevante Hypertonie entwickelt, sollte der Arzt das orale Kontrazeptivum vorzugsweise absetzen und die Hypertonie vorsorglich behandeln. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder begonnen werden, wenn sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern, wobei ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK bislang jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Ikterus und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-

Chorea, Herpes gestationis, Otosklerosebedingte Schwerhörigkeit.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidal Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

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.

Unter der Anwendung von KOK können Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa auftreten.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten während der Anwendung 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 sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

#### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Kelzy muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte 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, um andere mit Hyperandrogenismus assoziierte Pathologien auszuschließen, wenn das Arzneimittel zur Behandlung von Hirsutismus eingesetzt 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 zum Verhalten im Falle einer vermuteten Thrombose.

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

#### Zykluskontrolle

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 anhaltend unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten nach bislang regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonelle Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass es bei einigen Frauen im Placebo-Tabletten-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 Patientintagebüchern 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 unerwünschten Arzneimittelwirkung 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 Patientintagebüchern aus einer klinischen Vergleichsstudie tritt in etwa 10,5% der Zyklen 2 bis 9 eine Amenorrhoe auf.

#### Dieses Arzneimittel enthält Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorp-

# Kelzy 2 mg/0,02 mg Retardtabletten



tion sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Fachinformationen gleichzeitig verordneter Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

### 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, sollten 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 verwendet werden.

Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche Placebo-Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

### 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, Felbammat, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel 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 Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren

oder nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet 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 unbekannt. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Enzyminhibitoren kann die Plasmakonzentrationen 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 KHK verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Kelzy-Anwenderinnen zu einer alternativen Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie die Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Kelzy kann 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen wieder angewendet werden.

### Andere Formen von Wechselwirkungen

#### Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktion, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese

Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Kelzy ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter 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 unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser experimentellen Ergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte Wirkung, welche auf die hormonellen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen ist, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung von Kelzy nach einer Anwendungspause bedacht werden (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 steroidal Wirkstoffe von Kontrazeptiva und/oder ihrer Metaboliten können unter der Anwendung von KOK in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können Auswirkungen auf das Kind haben. Daher soll Kelzy bis die stillende Mutter ihr Kind vollständig abgestillt hat nicht verwendet werden.

### Fertilität

Kelzy ist zur oralen Kontrazeption 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 zu den 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 2/0,02 mg während der klinischen Studien (1953 Frauen) waren intermenstruelle Blutungen (8,9 %), Brustbeschwerden (5 %) und Kopfschmerzen (4,2 %).

Veränderungen des Blutungsmusters 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Frauen, die KHK anwenden, wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt,

Schlaganfall, TIA, Venenthrombose und Lungenembolie, beobachtet, worauf in Abschnitt 4.4 näher eingegangen wird.

Bei Frauen die KOK anwenden, wurde über die folgenden schweren, unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ 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 zusätzli-

| Systemorganklassen (MedDRA)                                                             | Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )                             | Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )                                                                                                                    | Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )                                                     | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                 | Vaginalinfektion <sup>1</sup>                                    | Harnwegsinfektion <sup>2</sup>                                                                                                                              | Genitaler Herpes<br>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                                                                                                                                                | Hyperthyroidismus                                                                         |                                                                                  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                                   |                                                                  | Appetitstörung <sup>3</sup><br>Flüssigkeitsretention<br>Hyperglykämie<br>Insulinresistenz                                                                   | Dyslipidämie                                                                              |                                                                                  |
| Psychiatrische Erkrankungen                                                             | Libidostörung <sup>4</sup><br>Stimmungsschwankungen <sup>5</sup> | Angst <sup>6</sup><br>Depression<br>Schlafstörung <sup>7</sup><br>psychische Störung <sup>8</sup>                                                           |                                                                                           |                                                                                  |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                          | Kopfschmerzen <sup>9</sup>                                       | Migräne <sup>10</sup><br>Schwindelgefühl                                                                                                                    | Dysgeusie<br>Hypoästhesie<br>Parästhesie                                                  |                                                                                  |
| Augenerkrankungen                                                                       |                                                                  |                                                                                                                                                             | Augenjucken<br>Sehstörungen                                                               |                                                                                  |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                                                |                                                                  |                                                                                                                                                             | Vertigo                                                                                   |                                                                                  |
| Herzkrankungen                                                                          |                                                                  |                                                                                                                                                             | Palpitationen                                                                             |                                                                                  |
| Gefäßerkrankungen                                                                       |                                                                  | Thrombotische Ereignisse <sup>11</sup><br>Hypertonie<br>Hitzewallung                                                                                        | Blutdruckfluktuation<br>Hämatom<br>Besenreiservarizen<br>Varizen                          |                                                                                  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                              |                                                                  |                                                                                                                                                             | Epistaxis                                                                                 |                                                                                  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                 | Übelkeit<br>Abdominalschmerz <sup>12</sup>                       | Erbrechen<br>Diarrhoe<br>Flatulenz<br>Aufgetriebener Bauch                                                                                                  | Obstipation<br>Dyspepsie<br>Gastroösophageale Refluxerkrankung<br>Hyperästhesie der Zähne |                                                                                  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                          | Akne                                                             | Alopezie<br>Pruritus<br>Dermatitis <sup>13</sup><br>Hyperhidrosis <sup>14</sup><br>Ausschlag <sup>15</sup><br>Trockene Haut<br>Hauterkrankung <sup>16</sup> | Chloasma<br>Urtikaria                                                                     |                                                                                  |

Fortsetzung der Tabelle

| Systemorganklassen (MedDRA)                                  | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)                                                                            | Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)                                                                                                                                                                                                                                                | Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)                                                | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       |                                                                                                        | Schmerz in den Extremitäten                                                                                                                                                                                                                                                      | Arthralgie                                                                    |                                                                                  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Haematurie<br>Leukozyturie                                                    |                                                                                  |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Intermenstruelle Blutung <sup>17</sup><br>Brustbeschwerden <sup>18</sup><br>Dysmenorrhoe <sup>19</sup> | Amenorrhoe<br>Menstruationsstörungen <sup>20</sup><br>Vaginale Blutung <sup>21</sup><br>Ovarialzysten<br>Vulvovaginale Trockenheit<br>Beckenschmerz <sup>22</sup><br>Vulvovaginaler Pruritus<br>Zervixdysplasie<br>Dyspareunia<br>vaginaler Ausfluss<br>Vulvovaginale Entzündung | Endometriumhyperplasie<br>Beschwerden im Genitalbereich                       |                                                                                  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |                                                                                                        | Erschöpfung <sup>23</sup><br>Schwellung <sup>24</sup><br>periphere Ödeme                                                                                                                                                                                                         | Unwohlsein<br>Trägheit<br>Generelle Verschlechterung des physischen Zustandes |                                                                                  |
| Untersuchungen                                               | Gewichtszunahme <sup>25</sup><br>Thyreotropin im Blut erhöht                                           | Triglyzeride im Blut erhöht<br>Leberenzym erhöht <sup>26</sup><br>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht<br>Cholesterin im Blut erhöht<br>Laktatdehydrogenase im Blut erhöht<br>Prolaktin im Blut erhöht                                                                            | Fibrin D Dimer erhöht<br>Blutdruck abnormal                                   |                                                                                  |

\* 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 Appetitminderung und Appetitsteigerung

4 einschließlich Libidoverlust und Störung der sexuellen Aversion

5 einschließlich Stimmungsschwankungen, Stimmungsänderungen, depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Affektlabilität, affektive Störung, Lustlosigkeit und Apathie

6 einschließlich Angststörung, Nervosität, Unruhe, Dysphorie und Anspannung

7 einschließlich Schlaflosigkeit und Somnolenz

8 einschließlich psychischer Beeinträchtigung, Borderline-Persönlichkeitsstörung und Panikattacken

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 einschließlich Teleangiectasien\*

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 Gebärmutter-schleimhaut und Gebärmutter-spasmen\*

23 einschließlich Asthenie

24 einschließlich periphere Schwellung, generalisiertes Ödem und Schwellung

25 einschließlich Adipositas

26 einschließlich ALT erhöht, AST erhöht und GGT erhöht

che 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 erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust
- Leberfunktionsstörungen
- Veränderungen der Glukosetoleranz oder Beeinflussungen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**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, sollte 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 Nortestosteron-Derivat, das keine androgene, sondern eine antiandrogene Wirkung hat, die etwa ein Drittel derjenigen von Cyproteronacetat beträgt. Dienogest bindet an den Progesteron-Rezeptor der menschlichen Gebärmutter mit nur 10 % der relativen Affinität von Progesteron. Trotz seiner geringen Affinität zum Progesteron-Rezeptor hat Dienogest in vivo einen starken progestogenen Effekt. 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.

Bei der 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 dieser beiden Studien wurden die folgenden Pearl-Index-Werte (obere Grenze 95 %-Konfidenzintervall (KI)) berechnet:

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

Pearl-Index (18 bis 45 Jahre), Anwendungsfehler + 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 von Kelzy vorliegt. 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 x 28-tägigen Zyklen angewendet hatten, während des Einnahmezeitraums 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.

Siehe Tabelle

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Behandlung von Hirsutismus bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom

Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte europäische Phase-III-Studie (LPRI-424/304) mit Kelzy zur Behandlung von Hirsutismus bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) wurde durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden 305 Frauen, bei denen zwei Jahre nach der Menarche PCOS diagnostiziert wurde randomisiert zugeteilt (im Verhältnis 4:1) zu der Behandlung mit Kelzy (n = 244) oder Placebo (n = 61). 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 eingeschlossen. Zu Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Gesamtpopulation (n = 291), basierend auf der Sicherheitspopulation (d. h. aller Probanden, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhielten), 25,0 Jahre. 80,5 % der Studienteilnehmer hatten einen Body-Mass-Index (BMI) von ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> und 19,6 % hatten einen BMI von > 30 kg/m<sup>2</sup>.

In dieser Studie wurde eine angepasste Version des modifizierten Ferriman-Gallwey-Scores (mFG) verwendet. Die angepasste Version schloss die Oberlippen- und Kinnpartie von der Bewertung aus und verlangte von den Teilnehmern, sich vor jeder Bewertung mindestens 15 Tage lang nicht zu rasieren. Dieser Ansatz sollte die Akzeptanz

|                                                                       | Kelzy                          |                          |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
|                                                                       | Frauen ≤ 35 Jahre<br>n = 1.309 | Alle Frauen<br>n = 1.576 |
| <b>Pearl Index insgesamt</b>                                          |                                |                          |
| 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)         |
| <b>Pearl Index der auswertbaren Zyklen</b>                            |                                |                          |
| 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)          |
| <b>Pearl Index des Methodenversagens</b>                              |                                |                          |
| 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)                                                 | 0,2 (0,01; 1,13)               | 0,2 (0; 0,9)             |

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 9 × 28 Tages-Zyklen hatten die Frauen, die Kelzy einnahmen, im Vergleich zu den Frauen in der Placebogruppe eine stärkere Verringerung des angepassten modifizierten Ferriman-Gallwey-Scores (mFG). Die Ergebnisse sind der Tabelle unten dargestellt.

Siehe Tabellen

Kinder und Jugendliche

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kelzy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen entsprechend der Entscheidung über das pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. 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 Gabe der Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (2 mg Dienogest und 20 µg Ethinylestradiol) waren durch eine mittlere C<sub>max</sub> von 64 pg/ml Ethinylestradiol bei einer t<sub>max</sub> von 3,8 Stunden gekennzeichnet. Die beobachtete AUC<sub>0–24 h</sub> betrug 706 pg × h/ml Ethinylestradiol. Im Vergleich zur Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, wurde die t<sub>max</sub> 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 in hohem Maß (zu etwa 98 %), aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden und führt zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG (sexuallhormonbindendem Globulin). 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 in der Leber. Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabo-

**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               |
|                                                                                                          | Adjustierter Mittelwert/ 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)   |
|                                                                                                          | Differenz der LS-Mittelwerte/ LS Mean Difference | -2,24              |                  |
|                                                                                                          | Standardfehler/ SE                               | 0,487              |                  |
|                                                                                                          | 98.75 % KI                                       | (-∞, -1,14)        |                  |
|                                                                                                          | 95 % KI                                          | (-3,19; -1,28)     |                  |
|                                                                                                          | P-Wert*                                          | <.0001             |                  |

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

**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-Wert                             | 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 wurden definiert als Probanden mit einer Reduktion des angepassten mFG-Scores von < 50 % gegenüber dem Ausgangswert bei Besuch 5/EDV. Probanden, bei denen der Ausgangswert oder die Endpunktbewertung fehlte, wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

liert, aber eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten werden gebildet. Diese liegen als freie Metaboliten und Glucuronid- und Sulfatkonjugate vor.

Elimination

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel 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 Ethinylestradiol-Metaboliten werden mit dem Urin und der Galle in einem Verhältnis von 4:6 eliminiert. Die Eliminationshalbwerts-

zeit der Metaboliten beträgt ungefähr einen Tag.

**Dienogest**

Resorption

Dienogest hat eine hohe orale Bioverfügbarkeit von über 90 %. Die Plasmaprofile nach wiederholter täglicher Gabe der Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (2 mg Dienogest und 20 µg Ethinylestradiol) waren durch eine mittlere C<sub>max</sub> von 59 ng/ml Dienogest bei einer t<sub>max</sub> von 3,8 Stunden gekennzeichnet. Die beobach-

tete AUC<sub>0–24 h</sub> betrug 732 ng × h/ml Dienogest. Im Vergleich zur Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung war die AUC<sub>0–24 h</sub> vergleichbar, aber die C<sub>max</sub> war 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 kortikosteroidbindendes 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 sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde.

### Elimination

Nach oraler Gabe von 0,1 mg Dienogest pro kg Körpergewicht beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion 3:1. Die Serumclearance von Dienogest beträgt ungefähr 64 ml/min, und die t<sub>1/2</sub> 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

Weißer (wirkstoffhaltige) Tablette:

Lactose-Monohydrat  
 Hypromellose (E 464)  
 Povidon K30  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Wasserfreies kolloidales Siliciumdioxid

### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (teihydrolysiert)  
 Titandioxid (E 171)  
 Macrogol 3350  
 Talkum  
 Macrogol 400  
 Grüne Tablette (Placebo)  
 Lactose-Monohydrat  
 Maisstärke  
 Povidon K30  
 Hochdisperses Siliciumdioxid  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

### Filmüberzug

Hypromellose  
 Triacetin  
 Polysorbat 80  
 Titandioxid (E 171)  
 Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)  
 Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O

## 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

### **Exeltis Germany GmbH**

Adalperostr. 84  
 85737 Ismaning  
 Deutschland  
[germany@exeltis.com](mailto:germany@exeltis.com)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7012474.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.09.2024

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt

