

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kelzy 2 mg/0,02 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos blancos de liberación prolongada: cada comprimido contiene 2 mg de dienogest y 0,02 mg de etinilestradiol.

Comprimidos verdes de placebo: el comprimido no contiene principios activos.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido activo blanco de liberación prolongada contiene 19 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película verde de placebo contiene 56 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

El comprimido activo es un comprimido blanco, redondo, de aproximadamente 5 mm de diámetro.

El comprimido placebo es un comprimido verde, redondo, de aproximadamente 5 mm de diámetro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal oral.

La decisión de prescribir Kelzy debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer, en particular los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Kelzy con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Forma de administración

Vía oral.

##### Posología

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden indicado en el blíster. La toma de comprimidos es continua. Se debe tomar un comprimido blanco al día durante 24 días consecutivos, seguido de un comprimido verde durante 4 días. Cada envase siguiente se empieza a tomar al día siguiente del último comprimido del envase anterior. La hemorragia por privación suele comenzar el día 2-3 después de empezar a tomar los comprimidos verdes de placebo (última fila) y puede no haber terminado antes de empezar el siguiente envase.

## Cómo comenzar con Kelzy

- Sin uso previo de anticonceptivos hormonales en el último mes:

La toma de comprimidos debe comenzar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual). Si la toma se inicia entre los días 2 y 5, durante los 7 primeros días de la toma del comprimido deberá utilizarse adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal (métodos de barrera).

- Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC, anillo vaginal, parche transdérmico):

La mujer debe empezar con Kelzy preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene sustancias activas) de su AOC anterior, pero como muy tarde al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En el caso de que se haya utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a utilizar Kelzy preferiblemente el día de la retirada, pero a más tardar cuando le hubiera correspondido la siguiente aplicación.

- Cambio a partir de un método que contiene sólo progestágeno (píldora sólo de progestágeno, implante, inyección) o sistema intrauterino (SIU):

La mujer puede cambiar cualquier día de la píldora de progestágeno solo (de un implante o del SIU el día de su retirada, de un inyectable cuando le corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Después de un aborto en el primer trimestre de embarazo:

La mujer puede empezar a tomar Kelzy inmediatamente. Al hacerlo, no necesita medidas anticonceptivas adicionales.

- Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre:

Se debe aconsejar a las mujeres que empiecen entre el día 21 y el 28 después del parto o del aborto del segundo trimestre. Si se comienza más tarde, se debe aconsejar a la mujer que utilice además un método de barrera durante los primeros 7 días. Sin embargo, si ya se ha producido el coito, debe excluirse el embarazo antes del inicio real del uso del AOC o la mujer debe esperar a su primer período menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

## Olvido de comprimidos

La fiabilidad anticonceptiva puede reducirse si se olvidan comprimidos blancos, y especialmente si se olvidan comprimidos durante los primeros días del envase.

Si la mujer se retrasa **menos de 24 horas** en la toma del comprimido blanco activo, no se reduce la protección contra el embarazo. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar otros comprimidos a la hora habitual.

Si la mujer se retrasa **más de 24 horas** en la toma de cualquier comprimido blanco activo, puede reducirse la protección del embarazo. En ese caso, el comprimido olvidado puede gestionarse de acuerdo con las dos reglas básicas siguientes:

1. El intervalo recomendado con comprimidos sin hormonas es de 4 días, la ingesta de comprimidos activos nunca debe interrumpirse durante más de 4 días.
2. Se requieren siete días de ingesta ininterrumpida de comprimidos activos para inhibir adecuadamente el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico y obtener la inhibición de la ovulación.

Por lo tanto, en la práctica clínica se pueden dar las siguientes instrucciones:

- Día 1-7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. A continuación, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, debe utilizar un método de barrera, como el preservativo, hasta que haya completado 7 días ininterrumpidos de toma de comprimidos blancos activos. Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se omitan y más cerca estén de la fase de comprimidos placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

- Día 8-14

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. A continuación, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual. Si la mujer ha tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de 1 comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones adicionales hasta que haya completado 7 días ininterrumpidos de toma activa de comprimidos blancos.

- Día 15-24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de toma de comprimidos de placebo. Sin embargo, si se ajusta el horario de toma de comprimidos, aún puede evitarse una protección anticonceptiva reducida. Por lo tanto, si se sigue cualquiera de las dos opciones siguientes, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, debe seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales hasta que haya completado 7 días ininterrumpidos de toma de comprimidos blancos activos.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. A continuación, continuará tomando los comprimidos a la hora habitual hasta agotar los comprimidos blancos activos. Los 4 comprimidos verdes de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente blíster debe empezar a tomarse inmediatamente. Es poco probable que la usuaria tenga una hemorragia por privación hasta el final de la sección de comprimidos activos blancos del segundo envase, pero puede experimentar manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos activos blancos.

2. También se puede aconsejar a la mujer que deje de tomar los comprimidos activos blancos del blíster actual. A continuación, debe tomar los comprimidos verdes de placebo de la última fila durante un máximo de 4 días, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos, y continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer omite comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en la fase de comprimidos placebo, debe considerarse la posibilidad de un embarazo.

Los errores en la toma de uno o más comprimidos verdes no tienen consecuencias, siempre que el intervalo entre el último comprimido blanco del envase actual y el primer comprimido blanco del envase siguiente no supere los cuatro días. Los comprimidos de placebo olvidados deben desecharse, para evitar un intervalo sin hormonas superior a 4 días.

### **Consejos en caso de trastornos gastrointestinales**

En caso de trastornos gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), es posible que la absorción no sea completa y deban tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo blanco, debe tomarse un nuevo comprimido (de sustitución) lo antes posible. Si es posible, el nuevo comprimido blanco activo debe tomarse en las 24 horas siguientes a la toma habitual. Si transcurren más de 24 horas, se aplicarán los consejos relativos a los comprimidos olvidados que figuran en la sección 4.2 "*Olvido de comprimidos*". Si la mujer no desea modificar su horario habitual de toma de comprimidos, deberá tomar el comprimido o comprimidos activos blancos sobrantes de otro blíster.

### **Modificar un sangrado programado**

Para retrasar una menstruación la mujer debe continuar con el siguiente blíster de Kelzy sin tomar los comprimidos verdes de placebo de su envase actual. La toma puede prolongarse tanto como se desee, como máximo hasta el final del segundo envase. Durante la toma del segundo envase, la mujer puede experimentar hemorragias o manchados no programados. La toma regular de Kelzy se reanuda después del intervalo habitual de toma de placebo de 4 días.

Para desplazar la menstruación a otro día de la semana distinto al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la fase de los próximos comprimidos verdes de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que la mujer no tenga una hemorragia programada y experimente una hemorragia no programada o manchado durante el siguiente envase (al igual que cuando se retrasa la menstruación).

### **Información adicional para grupos especiales de pacientes**

#### *Población pediátrica*

Kelzy sólo está indicado después de la menarquia (ver sección 5.1).

#### *Pacientes de edad avanzada*

No aplicable. Kelzy no está indicado después de la menopausia.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Kelzy está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Kelzy no se ha estudiado específicamente en pacientes con alteración de la función renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

### **4.3 Contraindicaciones**

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben utilizarse en las siguientes afecciones. En caso de que cualquiera de las circunstancias enumeradas aparezca por primera vez durante el uso de AHC, el producto debe interrumpirse inmediatamente.

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
  - tromboembolismo venoso - TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (por ejemplo, trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP])
  - predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S
  - cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4)
  - riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4)
- presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)
  - tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (por ejemplo, infarto de miocardio) o afección prodrómica (por ejemplo, angina de pecho)
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, AIT).
  - predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante del lupus)
  - antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales
  - riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:

- diabetes mellitus con síntomas vasculares
  - hipertensión grave
  - dislipoproteinemia intensa
- presencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que no se hayan normalizado los valores de la función hepática
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas)
- sangrado vaginal no diagnosticado.

Kelzy está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Kelzy.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Kelzy.

En caso de sospecha o confirmación de trombosis, se debe suspender el uso de AHC. En caso de que se inicie un tratamiento anticoagulante, debe iniciarse una anticoncepción alternativa adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

##### Trastornos circulatorios

##### Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros productos AHCs, incluido Kelzy, pueden tener un nivel de riesgo ligeramente superior. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Kelzy, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) han mostrado que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC a dosis bajas que contiene levonorgestrel, unas 6<sup>1</sup> presentarán un TEV en un año.

<sup>1</sup> Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

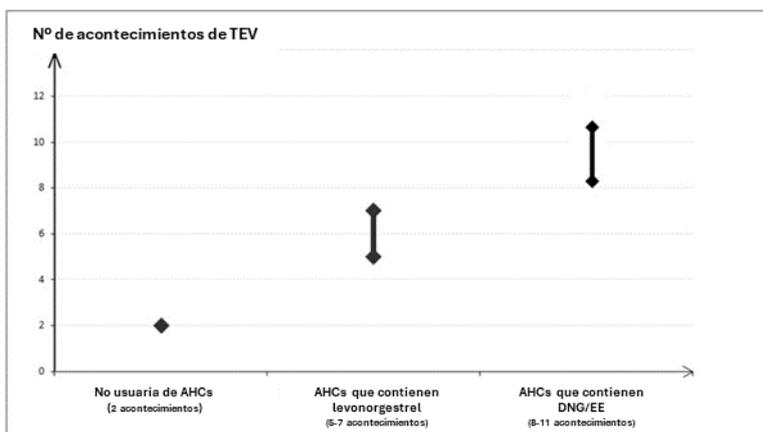
<sup>2</sup> Los datos de un metanálisis estiman que el riesgo de TEV para las usuarias de dienogest/etinilestradiol 2 mg/0,03 mg es ligeramente superior en comparación con las usuarias de AOCs que contienen levonorgestrel (Hazard Ratio de 1,57 con un riesgo que oscila entre 1,07 y 2,30).

Los datos de los estudios de mujeres que utilizan AHC que contienen dienogest y etinilestradiol 2 mg/0,03 mg, estiman<sup>2</sup> que de cada 10.000 mujeres, entre 8 y 11 desarrollarán un TEV en un año.

Este número de TEV por año es inferior al número esperado durante el embarazo o en el periodo posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

### Número de acontecimientos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

### Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver Tabla 1).

Kelzy está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla 1: Factores de riesgo de TEV**

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.  Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no

Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	se ha interrumpido con antelación la toma de Kelzy.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

### **Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)**

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- dolor torácico agudo.
- aturdimiento intenso o mareo.
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

### **Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)**

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

### **Factores de riesgo de TEA**

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver Tabla 2). Kelzy está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla 2: Factores de riesgo de TEA**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### **Síntomas de TEA**

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud del tórax, brazo o debajo del esternón.
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.

- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

### Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino en usuarias de AOCs a largo plazo, pero sigue habiendo controversia sobre hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se demostró un pequeño incremento del riesgo relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres usuarias de AOCs actualmente. Ese exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años siguientes a la interrupción del uso de AOC. Al ser el cáncer de mama una enfermedad rara en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado de mayor riesgo puede deberse a un diagnóstico más temprano de cáncer de mama en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en quienes alguna vez lo han usado tienden a estar menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en quienes nunca lo han usado.

Raramente, se han notificado casos de tumores hepáticos en mujeres que utilizan AOCs. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intra-abdominales que suponen una amenaza para la vida. Se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOCs en presencia de dolor intenso en abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden suponer un peligro para la vida o ser mortales.

### Otras condiciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al utilizar AOCs.

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la tensión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, son raros los aumentos clínicamente relevantes. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una elevación constante de la tensión arterial, es preferible que el médico interrumpa el AOC y trate la hipertensión como medida de precaución. Cuando se considere apropiado, puede reanudarse el uso de AOC si pueden alcanzarse valores normotensos con terapia antihipertensiva.

Se ha notificado la aparición o el empeoramiento de las siguientes afecciones tanto con el embarazo como con el uso de AOC, pero las pruebas de una asociación con el uso de AOC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestásica que ocurrió previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción del uso de AOCs.

Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen pruebas de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en las mujeres diabéticas que utilizan AOCs en dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa pueden asociarse al uso de AOC.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen este medicamento.

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos adversos bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un conocido factor de riesgo de comportamiento suicida y suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

#### Exámenes médicos/consulta

Antes de iniciar o reinstaurar Kelzy se debe realizar una historia médica completa (incluyendo antecedentes familiares) y descartar un embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar un examen físico, guiándose por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y advertencias (ver sección 4.4). Es importante llamar la atención de la mujer sobre la información relativa a la trombosis venosa y arterial, incluyendo el riesgo de Kelzy en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También se debe instruir a la mujer para que lea detenidamente el prospecto y siga las instrucciones que se le den. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en directrices prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

#### Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOCs puede verse reducida en caso de, por ejemplo, olvido de comprimidos (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o cuando se toman concomitantemente algunos otros medicamentos (ver sección 4.5).

#### Control del ciclo

Pueden producirse sangrados irregulares (manchado o sangrado intermenstrual) con todos los AOCs, sobre todo en los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa después de un período de adaptación de unos tres ciclos.

Si persisten las irregularidades menstruales, o aparecen después de ciclos regulares previos, deben tenerse en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir la presencia de un proceso maligno o de un embarazo. Estas medidas pueden incluir un legrado.

En algunas mujeres, es posible que no se produzca sangrado por privación durante la fase de comprimidos placebo. Es improbable que la mujer esté embarazada si el AOC se ha tomado de acuerdo con las instrucciones indicadas en la sección 4.2. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado de acuerdo con esas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por privación o si hay dos faltas de estos sangrados, deberá descartarse un posible embarazo antes de continuar el uso del AOC.

Basándose en los diarios de las mujeres de ensayos clínicos, el porcentaje de mujeres por ciclo que experimentaron un sangrado no programado durante los ciclos 2-6 fue del 50,5%. El porcentaje de mujeres por ciclo que experimentaron hemorragias no programadas durante los ciclos 2-9 fue del 41,7%.

El porcentaje de mujeres que interrumpieron los estudios de fase III LPRI424-301 y 302 en la UE debido a un EA relacionado con hemorragia fue del 1,7%.

La proporción de sujetos con hemorragia prolongada (>10 días consecutivos) para Kelzy frente a drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,02 mg fue del 5,6 % y 10,3 %, respectivamente, durante los ciclos 2-9.

Las usuarias de Kelzy pueden no experimentar sangrado aunque no estén embarazadas. Basándose en los diarios de las pacientes de un ensayo clínico comparativo, no se produce sangrado en aproximadamente el 10,5% de las sujetas durante los ciclos 2-9.

### **Kelzy contiene lactosa**

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Nota: Debe consultarse la información de otros medicamentos prescritos concomitantemente, para identificar posibles interacciones.*

### Efectos de otros medicamentos en Kelzy

Pueden aparecer interacciones con medicamentos que inducen enzimas microsomales que pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y que pueden dar lugar aun sangrado intermenstrual y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

### Manejo

La inducción enzimática puede observarse ya después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse hasta 4 semanas.

### Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo en que se administre el tratamiento farmacológico concomitante del fármaco y durante 28 días después de su retirada. Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende más allá del final de los comprimidos del blíster del AOC, los comprimidos de placebo deben desecharse y se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase de AOC.

### Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos que son inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

*Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOCs (eficacia reducida de los AOCs por inducción enzimática), como:*

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y medicamentos que contienen la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

*Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs*

Muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas cuando se administran concomitantemente con AOCs. Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

Por tanto, debe consultarse la información de prescripción de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres, durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica deben usar algún método anticonceptivo de barrera adicional.

*Sustancias que reducen el aclaramiento de AOC (inhibidores enzimáticos)*

Dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. Se desconoce la relevancia clínica de las posibles interacciones con inhibidores enzimáticos. La administración concomitante de inhibidores

potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, del progestágeno o de ambos.

Se ha demostrado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se toma concomitantemente con un AOC que contiene 0,035 mg de etinilestradiol.

#### Efectos de Kelzy sobre otros medicamentos

Los AOCs pueden afectar al metabolismo de algunos otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos del CYP1A2, lo que conduce a un aumento débil (por ejemplo, teofilina) o moderado (por ejemplo, tizanidina) de su concentración plasmática.

#### Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contenían ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de las transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs). Además, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol como los AHCs (ver sección 4.3).

Por lo tanto, las mujeres que tomen Kelzy deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Kelzy puede utilizarse 2 semanas después de finalizar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

#### Otras formas de interacción

##### Pruebas de laboratorio

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Este medicamento no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Kelzy, debe suspenderse su administración inmediatamente. Amplios estudios epidemiológicos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que usaron AOCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOCs se tomaron de forma inadvertida durante el embarazo.

Los estudios en animales han mostrado efectos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). Basándose en estos datos en animales, no se puede excluir un efecto adverso debido a la acción hormonal de los compuestos activos. Sin embargo, la experiencia general con los AOCs durante el embarazo no proporcionó evidencia de un efecto adverso real en humanos.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el período posparto al reiniciar el tratamiento con Kelzy (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Lactancia

Los AOCs pueden influir en la lactancia, ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse con la leche durante el uso de AOC. Estas cantidades pueden afectar al niño. Por lo tanto, Kelzy no debe usarse hasta que la madre lactante haya destetado completamente a su hijo.

#### Fertilidad

Kelzy está indicado como anticonceptivo oral. Para obtener información sobre la recuperación de la fertilidad, ver sección 5.1.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en usuarias de AOCs.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con dienogest/etinilestradiol 2/0,02 mg durante los ensayos clínicos (1719 mujeres) fueron metrorragia (8,4%), cefalea (3,7%) y dolor mamario (3,5%).

Los cambios en el patrón hemorrágico fueron una reacción adversa frecuentemente notificada en los ensayos clínicos (ver sección 5.1).

#### **Lista tabulada de reacciones adversas**

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas (RAM) por clases de órganos del sistema MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos. Se enumeran todas las reacciones adversas que se han notificado en ensayos clínicos con dienogest/etinilestradiol 2/0,02 mg. Todas las reacciones adversas enumeradas en la categoría "raras" se produjeron sólo una vez (en 1 voluntario), lo que supone < 0,1%.

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las siguientes categorías: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), Frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Base de clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal <sup>1</sup>	Infección tracto urinario <sup>2</sup>	Herpes genital Miringitis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Fibroadenoma de mama	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	

Trastornos del sistema inmunológico				Exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastorno del apetito <sup>3</sup> Hiperglucemia	Dislipidemia Retención de líquidos	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos de la libido <sup>4</sup> Trastornos del estado de ánimo <sup>5</sup>	Ansiedad <sup>6</sup> Trastorno de ánimo depresivo Depresión Trastornos mentales <sup>7</sup> Trastorno del sueño <sup>8</sup>		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>9</sup>	Migraña <sup>10</sup> Mareos	Disgeusia Hipoestesia Parestesia	
Trastornos oculares			Prurito ocular Deterioro visual	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardiacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión <sup>11</sup> Eventos trombóticos <sup>12</sup>	Fluctuación de la presión arterial Hematoma Sofoco Arañas vasculares Vena varicosa	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Nausea Dolor abdominal <sup>13</sup>	Vómitos Diarrea Flatulencia Distensión abdominal	Estreñimiento Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico Hiperestesia dental	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Prurito Dermatitis <sup>14</sup> Hiperhidrosis <sup>15</sup> Erupción cutánea <sup>16</sup>	Cloasma Piel seca Trastornos cutáneos Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en la extremidad	Artralgia	
Trastornos renales			Hematuria,	

y urinarios			Leucocituria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia <sup>17</sup> Molestias mamarias <sup>18</sup> Dismenorrea <sup>19</sup>	Amenorrea Hemorragia vaginal Quiste ovárico Sequedad vulvovaginal Dolor pélvico Prurito vulvovaginal Displasia cervical Dispareunia Trastorno menstrual <sup>20</sup> Flujo vaginal Inflamación vulvovaginal	Hiperplasia endometrial Molestias genitales	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema periférico Hinchazón <sup>21</sup>	Malestar Pereza Deterioro general de la salud física	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso <sup>22</sup> Aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre Aumento de los triglicéridos en sangre <sup>23</sup>	Aumento de la creatinfosfocinasa en sangre Aumento del colesterol sanguíneo <sup>24</sup> Aumento de las enzimas hepáticas <sup>25</sup> Disminución del peso	Aumento de la deshidrogenasa láctica en sangre Aumento del potasio en sangre Tensión arterial anormal Aumento de prolactina en sangre Dímero de fibrina D aumentado Prueba de resistencia a la insulina	

1. Incluida la infección micótica vulvovaginal, la candidiasis vulvovaginal y la vaginosis bacteriana
2. Incluida la bacteriuria
3. Incluida la disminución del apetito y el aumento del apetito
4. Incluida la pérdida de libido y el trastorno de aversión sexual
5. Incluyendo cambios de humor, humor alterado, Irritabilidad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, apático y apatía.
6. Incluyendo trastorno de ansiedad, Nerviosismo, Inquietud, Disforia y tensión.
7. Incluyendo trastorno mental, trastorno límite de la personalidad y ataque de pánico
8. Incluidos insomnio y somnolencia
9. Incluida la cefalea tensional
10. Incluida la migraña con aura
11. Incluido el aumento de la presión arterial
12. Incluida la trombosis venosa profunda, la trombosis venosa y la embolia pulmonar
13. Incluido dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior
14. Incluida la dermatitis atópica, la dermatitis alérgica y la dermatitis perioral
15. Incluidos los sudores nocturnos
16. Incluida la erupción macular
17. Incluida la hemorragia uterina
18. Incluidos dolor mamario, congestión mamaria, aumento del tamaño de las mamas y sensibilidad mamaria
19. Incluido el dolor premenstrual
20. Incluida oligomenorrea, menstruación irregular, menorragia, polimenorrea
21. Incluida la hinchazón periférica, el edema generalizado y la hinchazón
22. Incluida la obesidad
23. Incluida la hipertrigliceridemia
24. Incluida la hipercolesterolemia
24. Incluidos ALT elevada, AST elevada, GGT elevada

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar en mujeres que utilizan AHCs, que se discuten con más detalle en la sección 4.4.

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos graves en mujeres que utilizan AOCs, que se comentan en la sección 4.4.

### Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre las usuarias de AOC. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación con el riesgo global de desarrollar cáncer de mama. Se desconoce la relación causal con el uso de AOC.

- Tumores hepáticos
- Cáncer de cuello uterino

### Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis al utilizar AOCs)
- Hipertensión arterial
- Aparición o empeoramiento de enfermedades cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.
- Alteraciones de la función hepática
- Alteraciones de la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma

### Interacciones

Pueden producirse hemorragias no programadas y/o fallo anticonceptivo por interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

La toxicidad oral aguda del etinilestradiol y el dienogest es muy baja. Si, por ejemplo, un niño toma varios comprimidos de Kelzy a la vez, es poco probable que se produzcan síntomas tóxicos como consecuencia de ello. Los síntomas que pueden aparecer en tal caso son náuseas y vómitos y hemorragias inesperadas. Incluso pueden producirse hemorragias vaginales en niñas antes de la menarquia, si toman accidentalmente el medicamento. Normalmente no se requiere un tratamiento específico. En caso necesario, debe administrarse un tratamiento de apoyo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, anticonceptivos hormonales de uso sistémico, progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.

Código ATC: G03AA16

### Mecanismo de acción

El efecto anticonceptivo de Kelzy se basa en la interacción de diversos factores, entre los que el más importante es la inhibición de la ovulación.

Kelzy contiene dienogest y etinilestradiol. El dienogest es un derivado de la nortestosterona con una actividad no androgénica sino antiandrogénica de aproximadamente un tercio de la del acetato de ciproterona. El dienogest se une al receptor de progesterona del útero humano con sólo un 10% de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su baja afinidad con el receptor de progesterona, el dienogest tiene un fuerte efecto progestogénico in vivo. El dienogest carece de actividad androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide significativa in vivo.

El etinilestradiol es un potente estrógeno sintético oralmente activo ampliamente utilizado en productos anticonceptivos.

### Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos ensayos clínicos europeos multicéntricos de fase III con Kelzy. En el análisis conjunto de estos dos estudios se calcularon los siguientes valores del Índice de Pearl (límite superior intervalo de confianza [IC] del 95%):

Índice de Pearl (18-35 años de edad), usuario + fallo de método: 0,2 (límite superior 95% IC 0,77).

Índice de Pearl (18-45 años), usuario + fallo del método: 0,2 (límite superior 95% IC 0,64).

El índice de Pearl se calculó a partir del número de ciclos de exposición generados en los ensayos clínicos europeos de fase III. El ciclo de exposición se definió como un ciclo de 28 días, en el que se dispone de al menos una entrada en el diario de tratamiento de la ingesta de Kelzy. Además, un ciclo es un ciclo de exposición si la usuaria se queda embarazada durante este ciclo, independientemente de si este ciclo es de 28 días o no.

### Índices de Pearl para usuarias de Kelzy en los ensayos agrupados LPRI-424/301 y LPRI-424/302

*Se observó un total de 2 embarazos confirmados con el fármaco, incluyendo un embarazo por fallo del método y un embarazo por fallo de la usuaria, en mujeres que utilizaron Kelzy hasta ciclos de 13x28 días en los ensayos LPRI-424/301 y LPRI-424/302. Ambos embarazos se notificaron en sujetos  $\leq 35$  años. En la siguiente tabla se presenta un resumen del número de ciclos y de los IP globales, de los IP basados en ciclos evaluables y de los IP por fracaso del método (embarazos confirmados) para todas las mujeres y para las mujeres  $\leq 35$  años.*

	<b>Kelzy</b>	
	<b>Mujeres Edad ≤ 35 Años N = 1309</b>	<b>Todas las mujeres N = 1576</b>
<b>Índice General de Pearl</b>		
Nº Total de Ciclos de Exposición	12126	14597
Embarazo confirmado bajo fármaco (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Índice de Pearl (95% CI)	0,2 (0,03, 0,77)	0,2 (0,02, 0,64)
<b>Índice Pearl para ciclos evaluables</b>		
Nº Total de ciclos evaluables	9624	11808
Embarazo confirmado bajo fármaco (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Índice de Pearl (95% CI)	0,3 (0,03, 0,98)	0,2 (0,03, 0,8)
<b>Índice Pearl de fallos del método</b>		
Nº Total de Ciclos Perfectos	6415	8006
Embarazo confirmado bajo fármaco (n [%])	2 (0,2)	2 (0,1)
Índice de Pearl (95% CI)	0,4 (0,05, 1,46)	0,3 (0,04, 1,17)

*La proporción acumulada de embarazos de 13 ciclos (IC 95%) de todas las usuarias de Kelzy (FAS) en ambos ensayos fue de 0,15 (0,00, 0,36), y la del subgrupo de edad ≤ 35 años fue de 0,18 (0,00, 0,43).*

#### Población pediátrica

Existen datos clínicos limitados sobre la eficacia y la seguridad del uso de AOCs en adolescentes menores de 18 años.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Kelzy en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en condición establecida en la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrico (PIP), para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Etinilestradiol

#### Absorción

La biodisponibilidad oral media del etinilestradiol es de aproximadamente el 45%, con una gran variación interindividual de aproximadamente el 20-65%. Los perfiles plasmáticos tras dosis diarias repetidas de la formulación de liberación prolongada (2 mg de dienogest y 20 µg de etinilestradiol) se caracterizaron por una C<sub>máx</sub> media de 64 pg/mL de etinilestradiol observada a una t<sub>máx</sub> de 3,8 horas. El AUC<sub>0-24h</sub> observado fue de 706 pg×h/mL de etinilestradiol. En comparación con la formulación de liberación inmediata, la t<sub>máx</sub> se observó más tarde, 3,8 horas (PR) frente a 1,3 horas (IR). Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el perfil PK de Kelzy.

#### Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida pero de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales). El volumen aparente de distribución para una dosis oral de 0,03 mg tras una única administración se sitúa entre 576-625 L.

#### Biotransformación

El etinilestradiol está sujeto a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forma una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Éstos están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato.

### Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en 2 fases caracterizadas por semividas de aproximadamente 1 hora y 10-20 horas, respectivamente. El etinilestradiol no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos de etinilestradiol se excretan en una proporción urinaria a biliar de 4:6. La semivida de eliminación de los metabolitos es de aproximadamente un día.

### Dienogest

#### Absorción

Dienogest tiene una elevada biodisponibilidad oral superior al 90%. Los perfiles plasmáticos tras dosis diarias repetidas de la formulación de liberación prolongada (2 mg de dienogest y 20 µg de etinilestradiol) se caracterizaron por una  $C_{m\acute{a}x}$  de 59 ng/mL de dienogest observada a una  $t_{m\acute{a}x}$  de 3,8 horas. El AUC<sub>0-24h</sub> observado fue de 732 ng×h/mL de dienogest. En comparación con la formulación de liberación inmediata, el AUC<sub>0-24h</sub> fue similar, pero la  $C_{m\acute{a}x}$  fue inferior y se observó más tarde tras la administración repetida de la formulación de liberación prolongada.

Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el perfil PK de Kelzy.

#### Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a la SHBG ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Aproximadamente el 10% de las concentraciones séricas totales del fármaco están presentes como esteroide libre. El 90% se une de forma inespecífica a la albúmina. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no influye en la unión a proteínas séricas del dienogest. El volumen aparente de distribución del dienogest es de unos 40 l tras una dosis oral única de 1 mg.

#### Biotransformación

El dienogest se metaboliza predominantemente por hidroxilación y conjugación, con formación de metabolitos endocrinológicamente inactivos en su mayor parte. Estos metabolitos se eliminan muy rápidamente del plasma, de modo que en el plasma humano no se observa ningún metabolito importante aparte del dienogest inalterado.

### Eliminación

Dienogest se excreta en una proporción urinaria/fecal de aproximadamente 3:1 tras la administración oral de 0,1 mg/kg. El aclaramiento sérico de dienogest es de ~ 64 ml/min, y el  $t_{1/2}$  para la excreción de metabolitos urinarios es de ~ 14 h. La mayoría de los metabolitos se eliminan en las primeras 24 h, y aproximadamente el 86% de la dosis administrada se elimina en 6 días.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios preclínicos con dienogest y etinilestradiol mostraron los efectos estrogénicos y progestágenos esperados.

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno y toxicidad para la reproducción. No obstante, no debe olvidarse que los esteroides sexuales pueden favorecer el desarrollo de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambientales han demostrado que el etinilestradiol y el dienogest pueden suponer un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Comprimidos blanco (activo):

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa (E 464)  
Povidona  
Estearato de magnesio (E 470b)

*Recubrimiento*

Poli (alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado  
Dióxido de titanio (E 171)  
Macrogol (E 1521)  
Talco (E 553b)

Comprimido verde (placebo):

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Povidona  
Sílice coloidal  
Estearato de magnesio (E 470b)

*Recubrimiento*

Hipromelosa (E 464)  
Triacetina (E 1518)  
Polisorbato 80  
Dióxido de titanio (E 171)  
Índigo carmín laca de aluminio  
Óxido de hierro amarillo

## 6.2 Incompatibilidades

No procede.

## 6.3 Periodo de validez

2 años

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster (PVC-PE-PVDC/Aluminio) que contiene 24 comprimidos blancos y 4 comprimidos verdes.

Los tamaños de envase son 1x28, 3x28, 6x28 y 13x28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare, S.L.

Av. Miralcampo, 7  
Polígono Ind. Miralcampo 19200  
Azuqueca de Henares, Guadalajara  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

89.586

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Mayo 2024

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2024