

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat activ de culoare albă conține acetat de nomegestrol 2,5 mg și estradiol (sub formă de hemihidrat) 1,5 mg.

Fiecare comprimat placebo de culoare galbenă: comprimatul nu conține substanțe active.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat alb conține lactoză monohidrat 57,71 mg.

Fiecare comprimat galben conține lactoză monohidrat 61,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimatul activ este alb, rotund și marcat cu „ne” pe ambele fețe.

Comprimatul placebo este galben, rotund și marcat cu „p” pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie Zoely trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special cei pentru tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Zoely, comparativ cu cel al altor contraceptive hormonale combinate (CHC) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se utilizează câte un comprimat pe zi timp de 28 zile consecutive. Dintr-un ambalaj, se începe cu administrarea a 24 de comprimate active albe, urmate de utilizarea a 4 comprimate placebo galbene. Următorul ambalaj se începe imediat după ce este terminat cel precedent, fără pauză în utilizarea zilnică a comprimatelor și indiferent de prezența sau absența sângerărilor de întrerupere. Sângerările de întrerupere încep, de regulă, în ziua 2-3 de la utilizarea ultimului comprimat alb și este posibil să nu se sfârșească înainte de începerea următorului ambalaj. Vezi „Controlul ciclului menstrual” la pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Deși nu sunt disponibile date privind utilizarea la pacienți cu insuficiență renală, este puțin probabil ca insuficiența renală să influențeze eliminarea nomegestrolului acetat și a estradiolului.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice la paciente cu insuficiență hepatică. Deoarece metabolizarea hormonilor steroidieni poate fi afectată la pacientele cu boală hepatică severă, utilizarea Zoely la aceste femei nu este recomandată până când valorile funcției hepatice nu revin la normal (vezi pct. 4.3).

Fete și adolescente

Siguranța și eficacitatea la adolescente cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Utilizarea Zoely la fete și adolescente în perioada de pre-menarhă nu este relevantă.

Mod de administrare

Administrare orală.

Cum se administrează Zoely

Comprimatele trebuie luate în fiecare zi, în aproximativ același moment al zilei, indiferent de orarul meselor. Comprimatele trebuie luate cu o cantitate suficientă de lichid și în ordinea indicată pe blister. Sunt disponibile etichete autocolante cu cele 7 zile ale săptămânii. Femeia trebuie să aleagă eticheta corespunzătoare zilei în care începe să utilizeze comprimatele și să o lipească pe blister.

Cum se începe Zoely

Fără utilizare anterioară de contraceptive hormonale (în luna precedentă)

Administrarea comprimatelor trebuie să înceapă în ziua 1 a ciclului menstrual al femeii (adică în prima zi a sângerării menstruale). În acest caz, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

Trecerea de la un CHC (contraceptiv oral combinat COC), inel vaginal sau plasture transdermic)

Femeia trebuie să înceapă administrarea Zoely de preferat în ziua care urmează celei în care s-a administrat ultimul comprimat activ (ultimul comprimat conținând substanțe active) din COC anterior, însă cel mai târziu în ziua de după intervalul fără comprimate sau cu comprimate placebo din COC anterior. În cazul utilizării unui inel vaginal sau a unui plasture transdermic, femeia trebuie să înceapă să utilizeze Zoely, de preferat, în ziua îndepărtării inelului, însă cel mai târziu în ziua în care s-ar fi efectuat următoarea aplicare a inelului.

Trecerea de la o metodă contraceptivă bazată doar pe progestogen (minicomprimat, implant, injecție) sau de la un dispozitiv intrauterin (DIU) hormonal

Femeia poate să treacă în orice zi de la minicomprimat la Zoely, iar administrarea Zoely trebuie să înceapă în următoarea zi. Implantul sau DIU poate fi îndepărtat în orice zi și administrarea Zoely trebuie să înceapă în ziua îndepărtării acestora. Când se trece de la o formă injectabilă, administrarea Zoely trebuie să înceapă în ziua când ar fi trebuit efectuată următoarea injecție. În toate aceste cazuri, femeia trebuie sfătuită să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră, până când utilizează timp de 7 zile neîntrerupt comprimate active albe.

După un avort în primul trimestru de sarcină

Femeia poate începe imediat administrarea. În acest caz, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

După naștere sau după un avort în al doilea trimestru de sarcină

Femeia trebuie sfătuită să înceapă administrarea între zilele 21 și 28 după naștere sau după un avort în al doilea trimestru de sarcină. Când se începe administrarea mai târziu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră pe durata primelor 7 zile de administrare neîntreruptă a comprimatelor active albe. Cu toate acestea, dacă a avut loc deja contactul sexual, trebuie exclusă sarcina înainte de începerea efectivă a administrării de COC sau femeia trebuie să aștepte apariția primului său ciclu menstrual.

Pentru femeile care alăptează, vezi pct. 4.6.

Abordarea terapeutică în cazul omiterii unor comprimate

Următoarele recomandări se referă doar la omiterea comprimatelor active albe:

Dacă femeia a întârziat cu mai puțin de 24 ore în administrarea oricărui comprimat activ, nu se reduce protecția contraceptivă. Femeia trebuie să ia comprimatul imediat ce își aduce aminte și trebuie să utilizeze următoarele comprimate la momentul obișnuit.

Dacă femeia a întârziat cu 24 ore sau mai mult în administrarea oricărui comprimat activ, protecția contraceptivă poate fi redusă.

Abordarea terapeutică în cazul omiterii unor comprimate poate fi ghidată de următoarele două reguli de bază:

- sunt necesare 7 zile de administrare neîntreruptă de comprimate active albe pentru a obține o supresie adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.
- cu cât este mai mare numărul de comprimate active albe omise și cu cât sunt mai aproape comprimatele omise de cele 4 comprimate galbene placebo, cu atât este mai mare riscul de sarcină.

Ziua 1-7

Femeia trebuie să ia ultimul comprimat alb omis de îndată ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ea va continua apoi să utilizeze comprimatele la momentul obișnuit. În plus, trebuie utilizată o metodă contraceptivă de tip barieră, cum este prezervativul, până la încheierea unei perioade de 7 zile de administrare neîntreruptă a comprimatelor albe. Dacă a avut loc contactul sexual în ultimele 7 zile, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei sarcini.

Ziua 8-17

Femeia trebuie să ia ultimul comprimat alb omis de îndată ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ea va continua apoi să utilizeze comprimatele la momentul obișnuit. Dacă femeia a luat corect comprimatele în ultimele 7 zile anterioare comprimatului omis, nu este necesar să se utilizeze măsuri de precauție în ceea ce privește contracepția suplimentară. Cu toate acestea, dacă femeia a omis mai mult de un comprimat, trebuie să i se recomande utilizarea unor metode contraceptive suplimentare, până la încheierea unei perioade de 7 zile de administrare neîntreruptă a comprimatelor albe.

Ziua 18-24

Riscul de reducere a protecției contraceptive este iminent, din cauza apropierii fazei de administrare a comprimatelor placebo galbene. Cu toate acestea, prin modificarea programului de administrare a comprimatelor, poate fi prevenită reducerea protecției contraceptive. Respectând una dintre următoarele două opțiuni, nu va fi necesar să se apeleze la metode contraceptive suplimentare, dacă în ultimele 7 zile anterioare primului comprimat omis, femeia a luat corect toate comprimatele. În caz contrar, femeia trebuie să respecte prima dintre aceste două opțiuni și să utilizeze metode contraceptive suplimentare pentru următoarele 7 zile.

1. Femeia trebuie să ia ultimul comprimat omis de îndată ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ea va continua apoi să utilizeze comprimatele la momentul obișnuit, până când vor fi utilizate toate comprimatele active. Cele 4 comprimate placebo din ultimul rând trebuie aruncate. Următorul ambalaj cu blister trebuie început imediat. Este puțin probabil ca femeia să prezinte sângerare de întrerupere până la finalul seriei de comprimate active din cel de-al doilea ambalaj, dar poate prezenta pete de sânge sau sângerare de întrerupere în timpul zilelor în care utilizează comprimate.
2. De asemenea, femeii i se poate recomanda să întrerupă utilizarea comprimatelor active din ambalajul curent. În acest caz, va trebui să utilizeze comprimatele placebo de pe ultimul rând timp de maxim 3 zile, astfel încât numărul total de comprimate placebo plus comprimate albe active omise să nu fie mai mare de 4, și să continue apoi imediat cu următorul ambalaj cu blister.

Dacă femeia a omis utilizarea de comprimate și, ulterior, nu prezintă sângerare de întrerupere în faza de administrare a comprimatelor placebo, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

Vă rugăm să rețineți: dacă femeia nu este sigură în privința numărului sau culorii comprimatelor omise și a opțiunii pe care trebuie să o aleagă, trebuie să utilizeze o metodă de tip barieră până la

încheierea unei perioade de 7 zile de administrare neîntreruptă a comprimatelor albe active.

Următoarele recomandări se referă numai la comprimate galbene placebo omise

Nu se reduce protecția contraceptivă. Comprimatele galbene din ultimul rând (al 4-lea) al blisterului pot să nu fie luate. Cu toate acestea, comprimatele omise trebuie aruncate, pentru a evita prelungirea neintenționată a fazei de administrare a comprimatelor placebo.

Recomandări în caz de tulburări gastrointestinale

În caz de tulburări gastrointestinale severe (de exemplu vărsături sau diaree), absorbția substanțelor active poate să nu fie completă și trebuie luate măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă vărsăturile survin în următoarele 3-4 ore după administrarea comprimatelor albe, comprimatul trebuie considerat a fi omis și un nou comprimat trebuie luat cât mai curând posibil. Dacă este posibil, noul comprimat trebuie luat în următoarele 24 ore față de ora obișnuită la care se iau comprimatele. Următorul comprimat trebuie apoi administrat la ora obișnuită. Dacă au trecut 24 ore sau mai mult de la ultimul comprimat administrat, este valabilă recomandarea pentru comprimate omise de la pct. 4.2 („Abordarea terapeutică în cazul omiterii unor comprimate”). Dacă femeia nu dorește să își modifice programul normal de administrare a comprimatelor, ea trebuie să ia suplimentar, dintr-un alt ambalaj, comprimatul(ele) alb(e) .

Cum se schimbă ziua menstruației sau cum se amână ziua de debut a unui ciclu menstrual

Pentru amânarea unui ciclu menstrual, femeia trebuie să continue cu un alt ambalaj cu blister de Zoely, fără să utilizeze comprimatele galbene placebo din ambalajul curent. Această prelungire se poate face cât de mult se dorește, până la terminarea comprimatelor active albe din cel de-al doilea ambalaj cu blister. Ulterior, se reia administrarea regulată a Zoely, după ce s-au utilizat comprimatele galbene placebo din cel de-al doilea ambalaj cu blister. În timpul prelungirii, femeia poate prezenta sângerare de întrerupere sau pete de sânge.

Pentru a modifica ziua de debut a ciclului menstrual în altă zi a săptămânii decât cea cu care s-a obișnuit în cadrul schemei curente, femeia poate fi sfătuită să scurteze faza de administrare a comprimatelor placebo galbene cu maxim 4 zile. Cu cât intervalul este mai scurt, cu atât riscul este mai mare să nu prezinte sângerare la oprirea administrării de substanțe active și poate prezenta sângerare de întrerupere și pete de sânge în timpul administrării următorului ambalaj cu blister (ca atunci când se amână o menstruație).

4.3 Contraindicații

CHC nu trebuie utilizate în următoarele condiții.

Dacă oricare dintre afecțiuni apare pentru prima dată în timpul utilizării Zoely, administrarea medicamentului trebuie oprită imediat:

- Prezență sau risc de tromboembolism venos (TEV)
 - Tromboembolism venos –TEV prezent (tratată cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP]).
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la proteina C activată PCA (inclusiv Factor V Leiden), deficitul de antitrombină-III, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S.
 - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4).
 - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4).
- Prezență sau risc de tromboembolism arterial (TEA)
 - Tromboembolismul arterial – TEA prezent, antecedente de TEA (de exemplu, infarct miocardic) sau afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală).
 - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau afecțiune prodromală (de exemplu atac ischemic tranzitoriu, [AIT]).
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum

sunt hiperhomocisteinemia și prezența de anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anti-cardiolipină, anticoagulant lupic).

- Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale.
- Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc semnificativ cum ar fi:
 - diabet zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiune arterială severă
 - dislipoproteinemie severă.
- Pancreatită sau antecedente de pancreatită, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă.
- Prezența sau antecedente de boală hepatică severă, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal.
- Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne).
- Afecțiuni maligne influențate de hormonii sexuali, suspionate sau diagnosticate (de exemplu la nivelul organelor genitale sau sânilor).
- Meningiom sau antecedente de meningiom
- Sângerări vaginale nediagnosticate.
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăruia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Zoely.

În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăruia dintre factori de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea Zoely.

Toate datele prezentate mai jos se bazează pe date epidemiologice obținute în cazul contraceptivelor orale combinate (CHC) ce conțin etinilestradiol, și se aplică la Zoely.

Risc de tromboembolism venos (TEV)

- Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV), comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv.
Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteronă sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Zoely poate prezenta un risc de TEV în același interval cu cel observat cu CHC care conține levonorgestrel. Decizia de a utiliza orice alt medicament, decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV, trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura faptul că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu utilizarea CHC, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul ei de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare, pentru prima dată. De asemenea există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.
- Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie, riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos). În studiile epidemiologice efectuate la femeile care utilizează CHC cu doză scăzută (etinilestradiol < 50 micrograme) s-a constatat că din 10000 femei, aproximativ 6 și 12 vor dezvolta un TEV în decurs de un an.
- Se estimează că din 10000 de femei care utilizează un CHC care conține levonorgestrel aproximativ 6¹ vor prezenta TEV în decurs de un an.
- Numărul de apariții a TEV în decursul unui an în cazul administrării de CHC cu doză mică este

¹ Valoarea medie a intervalului de 5-7 din 10000 femei-an, bazat pe riscul relativ de aproximativ 2,3 până la 3,6, în cazul femeilor care utilizează CHC care conțin levonorgestrel, comparativ cu femeile care nu utilizează anticoncepționale

- mai mic decât numărul preconizat la femeie în timpul sarcinii sau în perioada postpartum.
 - În 1-2 % din cazuri TEV poate fi letal.
- La utilizatoarele de CHC, extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu arterele și venele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene.

Factori de risc pentru TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special în cazul în care există factori de risc multipli (vezi tabelul).

Zoely este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli, care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca creșterea riscului să fie mai mare decât cea dată de suma factorilor individuali – în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru femeie. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel: Factori de risc pentru TEV

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală mai mare de 30 kg/m ²)	Riscul crește semnificativ odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau pelvisului, intervenție neurochirurgicală sau traumatism major. Notă: imobilizarea temporară, inclusiv deplasarea pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc.	În aceste situații este recomandată întreruperea utilizării comprimatului contraceptiv (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă, pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Zoely.
Prezența în antecedentelor heredocolaterale (de exemplu tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani)	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un medic specialist pentru recomandări, înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni asociate cu TEV	Neoplasm, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani

- Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.
- Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

Simptome ale TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- edemațiere unilaterală a membrului inferior și/sau a labei piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului;
- senzație de căldură crescută la nivelul membrului inferior afectat; înroșire sau modificare a culorii tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- dispnee cu debut brusc inexplicabil sau respirație rapidă;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită
- vertij sau amețeală severă;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, tumefiere și colorare spre albastrui a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia, de la încețoșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

Riscul de tromboembolism arterial (TEA)

Studiile epidemiologice au evidențiat asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau de accident cerebrovascular (de exemplu atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

Factori de risc pentru TEA

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). Zoely este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului – în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel: Factori de risc pentru TEA

Factor de risc	Observație
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă diferită de contracepție.
Hipertensiune arterială	
Obezitate (indice de masă corporală mai mare de 30 kg/m ²)	Riscul crește semnificativ odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu alți factori de risc.

Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani)	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate fi un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia.
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabet zaharat, hiperhomocisteinemie, afecțiune cardiacă valvulară și fibrilație atrială, dislipoproteinemie și lupus eritematos sistemic

Simptome ale TEA

În eventualitatea apariției de simptome, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, mai ales pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețală, pierderea echilibrului sau coordonării;
- apariția bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierderea conștienței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele de infarct miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern;
- senzație de disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac;
- senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare;
- transpirație, greață, vărsături sau amețală;
- slăbiciune extremă, anxietate, sau dispnee;
- ritm cardiac rapid sau neregulat

Tumori

- În unele studii epidemiologice a fost raportat un risc crescut pentru dezvoltarea neoplasmului de col uterin la femeile care utilizează COC o perioadă îndelungată (> 5 ani), dar continuă să existe controverse în ceea ce privește măsura în care această observație este atribuită efectelor comportamentului sexual sau altor factori precum virusul papiloma uman (HPV). Nu sunt disponibile date epidemiologice privind riscul apariției neoplasmului de col uterin la utilizatoarele de Zoely.
- În cazul utilizării COC cu doze mari de hormoni (50 micrograme etinilestradiol) riscul de neoplasm endometrial și ovarian este redus. Rămâne de confirmat dacă acest lucru este valabil și pentru COC care conțin 17β-estradiol.
- O metaanaliză a 54 studii epidemiologice a raportat faptul că există o ușoară creștere a riscului relativ (RR=1,24) de a se diagnostica un neoplasm mamar la femeile care utilizează în prezent COC. Riscul suplimentar dispare treptat în timpul următorilor 10 ani după întreruperea administrării COC. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de neoplasm mamar diagnosticate la femeile care utilizează în prezent și care au utilizat recent COC este mic față de riscul global de neoplasm mamar. Neoplasmul mamar diagnosticat la toate utilizatoarele tind să fie mai puțin avansate clinic,

decât la femeile care nu au utilizat niciodată COC. Tiparul de risc crescut observat poate fi determinat de stabilirea mai precoce a unui diagnostic de neoplasm mamar la utilizatoarele de COC, efectele biologice ale COC sau o combinație între cele două.

- În cazuri rare, la utilizatoarele de COC au fost raportate tumori hepatice benigne și, foarte rar, tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au determinat hemoragii intraabdominale care au pus viața în pericol. Ca urmare, tumorile hepatice trebuie luate în considerare ca diagnostic diferențial când apar durere abdominală superioară severă, hepatomegalie sau semne de hemoragie intraabdominală la femeile care utilizează COC.

Meningiom

A fost raportată apariția meningiomului (unic și multiplu) în asociere cu utilizarea nomegestrolului acetat, în special la doze înalte și pe perioade prelungite. Pacientele trebuie monitorizate pentru semne și simptome de meningiom, în conformitate cu practica clinică. Dacă o pacientă este diagnosticată cu meningiom, orice tratament care conține nomegestrol acetat trebuie oprit, ca măsură de precauție. Există dovezi conform cărora riscul de meningiom poate scădea după întreruperea tratamentului cu nomegestrol acetat.

Hepatita C

- În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru virusul hepatitic C (VHC) reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. În plus, la pacientele tratate cu glecaprevir/pibrentasvir, au fost observate creșteri ale valorilor ALT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra niciun medicament cu estrogeni; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir și, de asemenea, cu schema conținând glecaprevir/pibrentasvir. Vezi pct. 4.5.

Alte afecțiuni

- Femeile cu hipertrigliceridemie sau cu antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită când utilizează COC.
- Deși la multe femei care utilizează COC s-au raportat creșteri ușoare ale tensiunii arteriale, sunt rare cazurile de creștere semnificativă clinic. Nu s-a stabilit o corelație între utilizarea COC și hipertensiunea arterială clinic manifestă. Cu toate acestea, dacă în timpul utilizării unui COC apare hipertensiune arterială susținută semnificativă clinic, atunci este prudent ca medicul să întrerupă administrarea comprimatelor și să trateze hipertensiunea arterială. Dacă se consideră adecvat, utilizarea COC poate fi reluată dacă se pot obține valori normale ale tensiunii arteriale cu tratamentul ajutorul tratamentului antihipertensiv.
- S-a raportat apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în cazul sarcinii cât și al utilizării de COC, dar dovada asocierii cu utilizarea de COC este neconcludentă: icter și/sau prurit corelat cu colestaza, formare de calculi biliari, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, surditate legată de otoscleroză.
- Estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.
- Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când markerii funcției hepatice revin la valori normale. Recurența unui icter colestatic apărut prima dată în timpul sarcinii sau în timpul utilizării anterioare de hormoni steroidieni necesită întreruperea administrării de COC.
- Deși COC pot determina un efect asupra rezistenței periferice la insulină și a toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă privind necesitatea modificării regimului terapeutic la femeile cu diabet zaharat care utilizează COC cu doze mici de hormoni (ce conțin < 0,05 mg de etinilestradiol). Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție în timpul utilizării COC, în special în primele luni de utilizare.

- Boala Crohn, colita ulcerativă și agravarea depresiei s-au asociat cu utilizarea COC.
- Ocazional poate apare cloasmă, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la apariția cloasmei trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării de COC.
- Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidal și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Zoely, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedentele heredocolaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă și arterială, inclusiv riscul Zoely comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie făcut în cazul suspectării unei tromboze.

De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările furnizate. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe recomandările din ghidurile terapeutice în vigoare și să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu protejează împotriva infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (care poate provoca sindromul imunodeficienței umane dobândite [SIDA]) și a altor boli cu transmitere sexuală.

Eficacitate redusă

Eficacitatea COC poate fi redusă, de exemplu, în cazul omiterii unor comprimate (vezi pct. 4.2), tulburărilor gastrointestinale apărute în timpul administrării comprimatelor active (vezi pct. 4.2) sau utilizării concomitente de medicamente care determină scăderea concentrațiilor plasmatice de acetat de nomegestrol și/sau estradiol (vezi pct. 4.5).

Controlul ciclului menstrual

În cazul tuturor COC, poate să apară sângerare neregulată (pete de sânge sau sângerare de întrerupere), în special în timpul primelor luni de utilizare. Ca urmare, evaluarea oricăror sângerări neregulate are sens doar după un interval de adaptare de aproximativ 3 cicluri. Procentul de utilizatoare de Zoely care au prezentat sângerări între două cicluri menstruale după această perioadă de adaptare a fost cuprins în intervalul 15–20 %.

Dacă sângerările neregulate persistă, sau dacă acestea reapar după cicluri menstruale regulate anterior, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri de diagnostic adecvate, pentru excluderea afecțiunilor maligne sau a sarcinii. Acestea pot include chiuretajul.

Durata sângerărilor de întrerupere la femeile care utilizează Zoely este în medie 3-4 zile. Utilizatoarele de Zoely pot, de asemenea, prezenta absența sângerării de întrerupere, fără să fie gravide. În timpul studiilor clinice, absența sângerării de întrerupere a variat în timpul ciclurilor 1–12 de la 18 % la 32 %. În astfel de cazuri, absența sângerării de întrerupere nu s-a asociat cu o incidență mai mare a sângerărilor de întrerupere /petelor de sânge, în cadrul ciclurilor de utilizare ulterioare. 4,6% dintre femei nu au prezentat sângerare de întrerupere în timpul primelor trei cicluri de utilizare și absența sângerărilor de întrerupere în ciclurile de utilizare ulterioare a fost crescută la acest subgrup, variind de la 76 % la 87 % dintre femei. 28 % dintre femei nu au prezentat sângerări de întrerupere în cel puțin unul dintre ciclurile 2, 3 sau 4, asociată cu creștere a incidenței absenței sângerării de întrerupere în ciclurile de utilizare ulterioare, variind de la 51 % la 62 %.

Dacă nu apare sângerarea de întrerupere și Zoely a fost utilizat în conformitate cu instrucțiunile descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Cu toate acestea, trebuie exclusă sarcina, înainte de continuarea utilizării Zoely, dacă Zoely nu a fost utilizat conform instrucțiunilor sau dacă sunt absente două sângeri de întrerupere consecutive.

Copii și adolescente

Nu se cunoaște dacă cantitatea de estradiol din Zoely este suficientă pentru a menține concentrații adecvate de estradiol la adolescente, în special pentru acumularea masei osoase (vezi pct. 5.2).

Analize de laborator

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor analize de laborator, inclusiv ale anumitor parametri biochimici privind funcțiile hepatică, tiroidiană, suprarenală și renală, concentrațiile plasmatice ale proteinelor (transportoare), de exemplu globulina cu legare de corticosteroizi și fracțiile lipide/lipoproteine, parametrilor metabolizării carbohidraților și parametrilor coagulării și fibrinolizei. Modificările se situează, în general, în intervalul valorilor normale de laborator.

Excipienți

Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni

Notă: Trebuie consultate informațiile pentru prescrierea medicamentelor utilizate concomitent, pentru a identifica interacțiunile potențiale.

Influența altor medicamente asupra Zoely

Interacțiunile dintre contraceptive orale și alte medicamente inductoare enzimatică pot duce la sîngerare de întrerupere și/sau la eșecul contracepției.

Metabolizare hepatică: Pot apărea interacțiuni cu substanțele cu efect inductor asupra enzimelor CYP450, ceea ce duce la scăderea concentrațiilor hormonilor sexuali și scăderea eficacității contraceptivelor orale combinate, inclusiv a Zoely. Aceste substanțe sunt reprezentate în mare parte de anticonvulsivante (de exemplu carbamazepina, topiramatul, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, oxcarbazepina, felbamatul), medicamente antiinfecțioase (de exemplu rifampicina, rifabutina, griseofulvina), sunătoarea, bosentanul și inhibitorii de protează HIV sau a virusului hepatitic C (VHC) (de exemplu ritonavir, boceprevir, telaprevir) și inhibitorii revers transcriptazei non-nucleozidici (de exemplu efavirenz).

După câteva zile de tratament poate apărea inducerea enzimatică. Inducerea enzimatică maximă se observă în general în interval de câteva săptămâni. După oprirea terapiei medicamentoase, inducerea enzimatică poate dura timp de aproximativ 28 zile.

Trebuie utilizată și o metodă contraceptivă de tip barieră pe durata utilizării concomitente a unui inductor enzimatic și timp de 28 zile după întreruperea acestuia. În cazul tratamentului de lungă durată cu substanțe active inductoare ale enzimelor hepatice, trebuie luată în considerare o altă metodă de contracepție.

În cazul în care perioada de administrare concomitentă a medicamentului depășește sfârșitul perioadei de utilizare a comprimatelor active din ambalajul cu blister curent, trebuie început imediat următorul ambalaj cu blister, fără intervalul obișnuit cu administrare de comprimate placebo.

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină) sau moderați (de exemplu fluconazol, diltiazem, eritromicină) ai CYP3A4 poate determina creșterea concentrațiilor serice de estrogeni sau progestogeni.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea medicamentelor cu Zoely, însă s-au efectuat două studii cu rifampicină și, respectiv cu ketoconazol administrate concomitent cu combinația acetat de nomegestrol-estradiol (acetat de nomegestrol 3,75 mg + estradiol 1,5 mg) utilizată în doze mai mari, la femeile aflate în postmenopauză.

Utilizarea concomitentă cu rifampicină scade $ASC_{0-\infty}$ a acetat de nomegestrolului cu 95 % și crește $ASC_{0-tlast}$ a estradiolului cu 25 %. Utilizarea concomitentă de ketoconazol (doză unică 200 mg) nu modifică metabolizarea estradiolului, dar au fost observate creșteri ale concentrației plasmatice maxime (85 %) și $ASC_{0-\infty}$ (115 %) pentru acetat de nomegestrol, care nu au prezentat relevanță clinică. Rezultate similare sunt anticipate la femeile aflate la vârsta fertilă.

Influența Zoely asupra altor medicamente

Contraceptivele care conțin etinilestradiol pot determina scăderea concentrațiilor de lamotrigină cu aproximativ 50 %. Trebuie acordată atenție, în special la introducerea administrării concomitente a unui contraceptiv combinat, chiar și cu estradiol, la o femeie cu stare bine echilibrată, căreia i se administrează lamotrigină.

Alte interacțiuni

În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru VHC reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra nici un estrogen; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir și, de asemenea, cu schema conținând glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Zoely nu este indicat în timpul sarcinii.

Dacă survine o sarcină în timpul utilizării Zoely, trebuie întreruptă administrarea ulterioară. Majoritatea studiilor epidemiologice nu au evidențiat nicio creștere a riscului de malformații congenitale la nou-născuții femeilor care au utilizat COC ce conțin etinilestradiol înainte de sarcină, și niciun efect teratogen când COC ce conțin etinilestradiol au fost administrate fără a se conștientiza prezența sarcinii în prima parte a sarcinii.

Datele clinice referitoare la un număr limitat de sarcini expuse nu indică nicio reacție adversă indusă de Zoely asupra fătului sau nou-născutului.

În studiile efectuate la animale, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost observată în cazul combinației acetat de nomegestrol/estradiol (vezi date preclinice privind siguranța la pct. 5.3).

Riscul crescut de TEV trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării Zoely în perioada post partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Mici cantități de contraceptive și/sau metaboliții acestora pot fi excretate în laptele uman, dar nu există nicio dovadă în ceea ce privește afectarea sănătății sugarului.

Alăptarea poate fi influențată de către COC, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. Ca urmare, utilizarea COC nu trebuie recomandată până la înțărirea completă a copilului și trebuie propusă o metodă de contracepție alternativă femeilor care doresc

să alăpteze.

Fertilitatea

Zoely este indicat pentru prevenirea sarcinii. Pentru informații privind revenirea la fertilitate, vezi pct. 5.1.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zoely nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Șase studii clinice multicentrice cu durată de până la un an au fost utilizate pentru evaluarea siguranței Zoely. În total au fost incluse în studiu 3434 femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 ani, care au completat 33828 cicluri.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în aceste studii clinice au fost acnee (15,4 %) și sângerare de întrerupere neregulată (9,8 %).

La utilizarea CHC s-a observat un risc crescut de tromboembolism venos și arterial, care a dus la evenimente adverse grave (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse posibil asociate care au fost raportate în studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piață a Zoely sunt enumerate în tabelul de mai jos.

Toate reacțiile adverse la medicament sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, și în funcție de frecvență; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabel: Lista reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă exprimată în termenii MeDRA ¹			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție			apetit alimentar crescut, retenție de lichide	apetit alimentar scăzut
Tulburări psihice		scădere a libidoului, depresie/dispoziție depresivă, modificări ale dispoziției		creștere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee, migrenă		accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, tulburare de atenție
Tulburări oculare				intoleranță la lentile de contact/xeroftalmie
Tulburări vasculare			bufeuri	tromboembolism venos

Tulburări gastro-intestinale		greață	distensie abdominală	xerostomie
Tulburări hepatobiliare				colecistită, colelitiază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	acnee		hiperhidroză, alopecie, prurit, xerodermie, seboree	cloasmă, hipertricoză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			senzație de greutate	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	sângerare de întrerupere anormală	metroragie, menoragie, mastodinie, durere pelviană	hipomenoree, angorjare a sânilor, galactoree, spasm uterin, sindrom premenstrual, tumori mamare, dispareunie, uscăciune vulvovaginală	miros vaginal, disconfort vulvovaginal
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			iritabilitate, edeme	foame
Investigații diagnostice		greutate crescută	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	

¹Este prezentat cel mai adecvat termen MedDRA pentru descrierea unei anumite reacții adverse. Nu sunt prezentate sinonimele sau afecțiunile înrudite, dar trebuie luate și acestea în considerare.

În plus față de reacțiile adverse menționate mai sus, au fost raportate reacții de hipersensibilitate la utilizatoarele de Zoely (frecvență necunoscută).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, care sunt prezentate în detaliu la pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au utilizat de către femei doze repetate de până la cinci ori mai mari decât doza zilnică de Zoely și doze unice de până la de 40 ori mai mari decât doza zilnică de acetat de nomegestrol singur, fără apariția de probleme legate de siguranță. Ținând cont de experiența generală cu contraceptivele orale combinate, simptomele care pot să apară sunt: greață, vărsături și, la fetele tinere, sângerări vaginale

ușoare. Nu există antidoturi, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai aparatului genital, progestogeni și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03AA14.

Mecanism de acțiune

Acetatul de nomegestrol este un progestogen foarte selectiv, derivat din hormonul sexual steroidian natural, progesteron. Acetatul de nomegestrol are o afinitate foarte mare pentru receptorul progesteric uman și are o activitate antigonadotropică, o activitate antiestrogenică mediată prin receptorul progesteric, o activitate antiandrogenică moderată și este lipsit de efecte estrogenice, androgenice, glucocorticoide sau mineralocorticoide.

Estrogenul conținut în Zoely este 17 β -estradiol, un estrogen identic cu 17 β -estradiolul uman endogen.

Efectul contraceptiv al Zoely se bazează pe interacțiunea dintre diverși factori, cei mai importanți fiind inhibarea ovulației și modificările secreției cervicale.

Eficacitate și siguranță clinică

În două studii comparative eficacitate-siguranță, randomizate, de tip deschis, au fost tratate cu Zoely mai mult de 3200 femei, timp de cel puțin 13 cicluri consecutive și mai mult de 1000 femei au fost tratate cu drospirenolol 3 mg – etinilestradiol 30 μ g (schemă 21/7).

În grupul la care s-a administrat Zoely, acnea a fost raportată de 15,4 % dintre femei (față de 7,9 % în grupul comparator), creșterea în greutate a fost raportată de 8,6 % dintre femei (față de 5,7 % în grupul comparator) și sângerările de întrerupere anormale (predominant absența sângerărilor de întrerupere) au fost raportate de 10,5 % dintre femei (față de 0,5 % în grupul comparator).

În studiile clinice efectuate cu Zoely în Uniunea Europeană au fost calculați următorii indici Pearl pentru grupa de vârstă 18–35 ani:

Eșecul metodei: 0,40 (limita superioară 95 %, interval de încredere 1,03).

Eșecul utilizatoarei și al metodei: 0,38 (limita superioară 95 %, interval de încredere 0,97).

În studiile clinice efectuate cu Zoely în Statele Unite ale Americii au fost calculați următorii indici Pearl pentru grupa de vârstă 18–35 ani:

Eșecul metodei: 1,22 (limita superioară 95 %, interval de încredere 2,18).

Eșecul utilizatoarei și al metodei: 1,16 (limita superioară 95%, interval de încredere 2,08).

Într-un studiu randomizat, de tip deschis, la 32 femei s-a administrat Zoely timp de 6 cicluri. După întreruperea administrării Zoely, la 79 % dintre femei s-a observat reluarea ovulației în primele 28 zile după utilizarea ultimului comprimat.

Histologia endometrială a fost investigată la un subgrup de femei (n=32) într-un studiu clinic după 13 cicluri de tratament. Nu au existat rezultate anormale.

Copii și adolescente

Nu există date disponibile privind eficacitatea și siguranța la adolescentele cu vârsta sub 18 ani. Datele farmacocinetice disponibile sunt descrise la pct. 5.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acetat de nomegestrol

Absorbție

Acetatul de nomegestrol administrat pe cale orală se absoarbe rapid.

Concentrațiile plasmatice maxime de acetat de nomegestrol de aproximativ 7 ng/ml sunt atinse la 2 ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută a acetatului de nomegestrol după administrarea unei doze unice este de 63 %. Nu s-au observat efecte clinice semnificative ale alimentelor asupra biodisponibilității acetatului de nomegestrol.

Distribuție

Acetatul de nomegestrol se leagă în proporție mare de albumină (97-98 %), dar nu se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) sau de globulina de legare a corticosteroidilor (CBG). Volumul aparent de distribuție al acetatului de nomegestrol la starea de echilibru este de 1645 ± 576 l.

Metabolizare

Acetatul de nomegestrol este metabolizat în mai mulți metaboliți hidroxilați inactivi de către izoenzimele hepatice ale citocromului P450, în principal de CYP3A4 și CYP3A5, cu o posibilă contribuție din partea izoenzimelor CYP2C19 și CYP2C8. Acetatul de nomegestrol și metaboliții săi hidroxilați trec printr-o metabolizare extensivă de faza a 2-a pentru formarea glucurono- și suflat conjugatilor. Clearance-ul aparent la starea de echilibru este de 26 l/oră.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) la starea de echilibru este de 46 ore (interval cuprins între 28 și 83 ore). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metaboliților nu a fost determinat. Acetatul de nomegestrol se excretă prin urină și materii fecale. Aproximativ 80% din doză se excretă în urină și materii fecale în următoarele 4 zile. Excreția acetatului de nomegestrol a fost aproape completă după 10 zile, cantitățile eliminate în materiile fecale fiind mai mari decât cele eliminate în urină.

Liniaritate

Liniaritatea dependentă de doză a fost observată pentru intervalul de doze de 0,625-5 mg (evaluată la femei fertile și aflate la postmenopauză).

Caracteristicile la starea de echilibru

Farmacocinetica acetatului de nomegestrol nu este influențată de SHBG.

Starea de echilibru se atinge după 5 zile. Concentrațiile plasmatice maxime de acetat de nomegestrol de aproximativ 12 ng/ml sunt atinse la 1,5 ore după administrare. Concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru sunt de 4 ng/ml.

Interacțiunile medicamentoase

Acetatul de nomegestrol nu provoacă *in vitro* inducere sau inhibare semnificativă a izoenzimelor citocromului P450 și nu interacționează semnificativ clinic cu transportorul gp-P.

Estradiol

Absorbție

După administrarea pe cale orală estradiolul este supus într-o mare măsură efectului de prim pasaj. Biodisponibilitatea absolută este de 1%. Nu s-au observat efecte semnificative clinic ale alimentelor asupra biodisponibilității estradiolului.

Distribuție

Distribuția estradiolului exogen este similară cu a celui endogen. Estrogenii se distribuie pe scară largă în corp și se găsesc, de regulă, în concentrații mai mari în organele țintă pentru hormonii sexuali.

Estradiolul circulă în sânge legat de SHBG (37%) și albumină (61%), și doar aproximativ 1-2%

circulă liber.

Metabolizare

Estradiolul exogen, administrat pe cale orală este metabolizat în proporție mare. Metabolizarea estradiolului exogen este similară cu a celui endogen. Estradiolul este transformat rapid la nivel intestinal și hepatic în mai mulți metaboliți, în principal estronă, care sunt ulterior conjugați și intră în circulația enterohepatică. Există un echilibru dinamic între estradiol, estronă și estronă-sulfat, ca urmare a diverselor activități enzimatică, incluzând estradiol-dehidrogenazele, sulfotransferazele și aril sulfatazele. Oxidarea estronei și estradiolului implică izoenzimele citocromului P450, în principal CYP1A2, CYP1A2 (extra hepatic), CYP3A4, CYP3A5, și CYP1B1 și CYP2C9.

Eliminare

Estradiolul este rapid eliminat din circulație. Din cauza metabolizării și circulației enterohepatice, este prezentă în circulație o cantitate mare de sulfoconjugați și glucuroconjugați de estrogen. Acest lucru determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare inițial corectat al estradiolului foarte variabil, care a fost calculat ca fiind $3,6 \pm 1,5$ ore, după administrarea intravenoasă.

Caracteristicile la starea de echilibru

Concentrațiile plasmatice ale estradiolului sunt de aproximativ 90 pg/ml și sunt atinse la 6 ore după administrare. Concentrațiile plasmatice medii sunt 50 pg/ml și aceste concentrații de estradiol corespund cu faza inițială și tardivă a ciclului menstrual al femeii.

Grupe speciale de pacienți

Efectul insuficienței renale

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea efectului bolii renale asupra farmacocineticii Zoely.

Efectul insuficienței hepatice

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea efectului bolii hepatice asupra farmacocineticii Zoely. Cu toate acestea, hormonii sexuali steroidieni pot să fie metabolizați deficitar la femeile cu insuficiență hepatică.

Grupuri etnice

Nu s-au efectuat studii adecvate pentru evaluarea farmacocineticii la grupuri etnice.

Copii și adolescente

Farmacocinetica acetatului de nomegestrol (obiectivul primar) după administrarea unei doze unice de Zoely la adolescente sănătoase, în perioada postmenarhă a fost similară cu cea observată la femeii adulte. Cu toate acestea, după administrarea unei doze unice, pentru componenta estradiol (criteriu secundar), expunerea a fost cu 36 % mai mică la adolescente, față de femeile adulte. Relevanța clinică a acestui rezultat nu este cunoscută.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate cu estradiol, acetat de nomegestrol și cu combinația au indicat efectele așteptate estrogenice și gestogene.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu combinația au evidențiat toxicitate fetală, care este concordantă cu expunerea la estradiol.

Studiile privind genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au fost efectuate cu combinația. Acetatul de nomegestrol nu este genotoxic.

Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că hormonii sexuali steroidieni pot determina creșterea anumitor țesuturi și tumori dependente de hormoni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului (comprimate filmate active albe și comprimate filmate placebo galbene)

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E 460)

Crospovidonă (E 1201)

Talc (E 553b)

Stearat de magneziu (E 572)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul comprimatului (comprimate filmate albe active)

Polivinil alcool (E 1203)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc (E 553b)

Filmul comprimatului (comprimate filmate galbene placebo)

Polivinil alcool (E 1203)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc (E 553b)

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/Aluminiu care conține 28 comprimate filmate (24 comprimate active albe și 4 comprimate placebo galbene).

Mărimi de ambalaj: 28, 84, 168 și 364 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Comprimatele COC (inclusiv comprimatele Zoely) care nu mai sunt necesare, nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau în sistemul de canalizare. Componentele hormonale active ale comprimatelor pot avea efecte dăunătoare dacă ajung în mediul acvatic. Comprimatele trebuie returnate farmacistului sau eliminate în alt mod sigur, în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului înconjurător.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane,
Spencer Dock, Dublin 1
D01 YE64

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/690/001

EU/1/11/690/002

EU/1/11/690/003

EU/1/11/690/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iulie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10 mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Delpharm Lille S.A.S.
Parc d'Activités Roubaix-Est
22 Rue de Toufflers
CS 50070
59452 LYS-LEZ-LANNOY
Franța

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polonia

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Olanda

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea (RPAS) pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiunea actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimate filmate
acetat de nomegestrol/estradiol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat alb activ conține acetat de nomegestrol 2,5 mg și estradiol (sub formă de hemihidrat) 1,5 mg.

Fiecare comprimat galben placebo nu conține substanțe active.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

28 comprimate filmate

84 comprimate filmate

168 comprimate filmate

364 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/690/001 28 comprimate filmate
EU/1/11/690/002 84 comprimate filmate
EU/1/11/690/003 168 comprimate filmate
EU/1/11/690/004 364 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

zoely

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimate
acetat de nomegestrol/estradiol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Theramex Ireland Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

[Chenar pentru aplicarea etichetei cu ziua pe care scrie:] Lipiți aici eticheta cu ziua

[Numerotarea zilelor pentru fiecare comprimat în parte:] Start, 2, ..., 28

[Săgeți ce indică ordinea comprimatelor:] →

COALĂ CU ETICHETE CU ZIUA, INCLUZÂND ABȚIBILDURI FURNIZATE CU PROSPECTUL

Coală cu etichete cu ziua

Alegeți eticheta care începe cu ziua dumneavoastră de start.

Puneți eticheta pe blister deasupra cuvintelor „Lipiți aici eticheta cu ziua”.

Du	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sb
Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sb	Du
Ma	Mi	Jo	Vi	Sb	Du	Lu
Mi	Jo	Vi	Sb	Du	Lu	Ma
Jo	Vi	Sb	Du	Lu	Ma	Mi
Vi	Sb	Du	Lu	Ma	Mi	Jo
Sb	Du	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi

[A doua coală cu etichetă cu ziua, pentru cutia cu 3blistere, având înscris de două ori:]

Du	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sb
Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sb	Du
Ma	Mi	Jo	Vi	Sb	Du	Lu
Mi	Jo	Vi	Sb	Du	Lu	Ma
Jo	Vi	Sb	Du	Lu	Ma	Mi
Vi	Sb	Du	Lu	Ma	Mi	Jo
Sb	Du	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi

[În fața etichetelor cu ziua pentru cel de-al doilea blister:] Blister 2

[În fața etichetelor cu ziua pentru cel de-al treilea blister:] Blister 3

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimate filmate acetat de nomegestrol/estradiol

Aspecte importante care trebuie cunoscute despre contraceptivele hormonale combinate (CHC):

- Acestea sunt unele dintre cele mai eficiente metode contraceptive reversibile dacă sunt utilizate corect.
- Acestea pot determina creșterea ușoară a riscului de a se forma un cheag de sânge în vene și artere, în special în primul an de utilizare sau la reînceperea administrării unui contraceptiv hormonal combinat, în urma unei pauze de 4 săptămâni sau mai lungă.
- Vă rugăm să fiți atentă și să vă adresați medicului dumneavoastră dacă credeți că aveți simptome asociate prezenței unui cheag de sânge (vezi pct. 2 "Cheaguri de sânge").

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zoely și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zoely
3. Cum să utilizați Zoely
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zoely
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zoely și pentru ce se utilizează

Zoely este o pilulă contraceptivă care este utilizată pentru prevenirea sarcinii.

- Toate cele 24 comprimate filmate albe sunt comprimate active, care conțin o cantitate mică din doi hormoni feminini, diferiți. Aceștia sunt acetat de nomegestrol (un progestogen) și estradiol (un estrogen).
- Cele 4 comprimate filmate galbene sunt comprimate inactive care nu conțin hormoni și sunt denumite comprimate placebo.
- Comprimatele contraceptive care conțin doi hormoni diferiți, ca și Zoely, sunt denumite „comprimate combinate”.
- Acetatul de nomegestrol (progestogenul din Zoely) și estradiolul (estrogenul din Zoely) acționează împreună pentru a preveni ovulația (eliberarea unui ovul din ovar) și a reduce posibilitatea ca un ovul să fie fertilizat și astfel să rămâneți gravidă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zoely

Mențiuni generale

Înainte de începerea utilizării Zoely trebuie să citiți informațiile despre cheagurile de sânge (tromboză) de la pct. 2. Este deosebit de important să citiți simptomele asociate prezenței unui cheag de sânge – vezi pct. 2 „Cheaguri de sânge”.

Înainte de a putea începe utilizarea Zoely, medicul dumneavoastră vă va întreba cu privire la istoricul stării de sănătate a dumneavoastră și a rudelor apropiate, pentru a vă oferi un sfat personalizat cu privire la tratament. De asemenea, medicul vă va măsura tensiunea arterială, și în funcție de starea dumneavoastră de sănătate, vă poate efectua anumite analize.

Acest prospect descrie situațiile în care trebuie să opriți utilizarea comprimatului sau în care protecția oferită de comprimat împotriva apariției sarcinii poate fi scăzută. În aceste situații nu trebuie să aveți contact sexual sau trebuie să luați măsuri contraceptive suplimentare ne hormonale, de exemplu utilizarea prezervativului sau a altei metode de contracepție de tip barieră. Nu utilizați metoda calendarului sau metoda cu măsurarea temperaturii corpului. Este posibil ca aceste metode să nu vă protejeze împotriva sarcinii, deoarece comprimatul afectează modificările obișnuite ale temperaturii corpului și mucusului de la nivelul colului uterin care apar în timpul ciclului menstrual.

Ca și alte contraceptive hormonale, Zoely nu protejează împotriva infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (care poate provoca sindromul imunodeficienței dobândite, SIDA) sau a altor boli cu transmitere sexuală.

Nu utilizați Zoely

Nu trebuie să utilizați Zoely dacă aveți vreuna dintre afecțiunile enumerate mai jos. Dacă aveți vreuna dintre afecțiunile enumerate mai jos, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră ce alte forme de contracepție ar fi mai adecvate.

- dacă aveți (sau ați avut vreodată) un cheag de sânge într-un vas de sânge de la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă, TVP), plămânilor (embolie pulmonară, EP) sau altor organe;
- dacă aveți o tulburare care afectează coagularea – de exemplu deficit de proteină C, deficit de proteină S, deficit de antitrombină III, factor V Leiden sau anticorpi antifosfolipidici;
- dacă aveți nevoie de o operație sau sunteți imobilizată pentru o perioadă lungă de timp (vezi pct. „Cheaguri de sânge”);
- dacă ați avut vreodată un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral;
- dacă ați avut vreodată angină pectorală (o afecțiune care cauzează durere severă în piept și care poate fi primul semn al blocării vaselor de sânge din jurul inimii, cunoscută sub numele de infarct miocardic) sau atac ischemic tranzitor (AIT, simptome temporare de accident vascular cerebral);
- dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni care pot determina creșterea riscului de apariție a unui cheagurilor la nivelul arterelor:
 - diabet zaharat sever, cu deteriorare a vaselor de sânge;
 - dacă aveți tensiune arterială foarte mare
 - dacă aveți o concentrație foarte mare a anumitor grăsimi în sânge (colesterol sau trigliceride);
 - o afecțiune cunoscută ca hiperhomocisteinemie
- dacă ați avut vreodată un tip de migrenă numit „migrenă cu aură”;
- dacă ați avut vreodată o inflamație a pancreasului (pancreatită) asociată cu concentrații crescute de grăsimi în sânge;
- dacă ați avut vreodată o boală hepatică severă și ficatul dumneavoastră nu funcționează normal;
- dacă ați avut vreodată o tumoră benignă sau malignă la nivelul ficatului;
- dacă ați avut vreodată sau ați putea avea cancer de sân sau al organelor genitale;
- dacă aveți meningiom sau ați fost vreodată diagnosticată cu meningiom (o tumoră a stratului de țesuturi dintre creier și craniu, în general de natură benignă).
- dacă aveți orice sângerare vaginală neexplicată;

- dacă sunteți alergică la estradiol sau acetat de nomegestrol, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă oricare dintre aceste situații apare pentru prima dată în timpul utilizării Zoely, opriți imediat administrarea și spuneți-i medicului dumneavoastră. Între timp utilizați o metodă contraceptivă ne hormonală. Vezi, de asemenea, „Mențiuni generale” la pct. 2 de mai sus.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați Zoely.

Când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră?

Solicitați asistență medicală de urgență dacă:

- observați posibile semne ale unui cheag de sânge, ceea ce poate însemna că a apărut un cheag de sânge la nivelul piciorului (adică tromboză venoasă profundă), un cheag de sânge la nivelul plămânului (adică embolie pulmonară), un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral (vezi pct. „Cheaguri de sânge” de mai jos).
Pentru o descriere a simptomelor acestor reacții adverse grave vă rugăm să consultați “Cum recunosc apariția unui cheag de sânge”
- observați orice modificare a stării dumneavoastră de sănătate, mai ales cele care se referă la elemente menționate în acest prospect (vezi, de asemenea, pct. 2 „Nu utilizați Zoely”; nu uitați de modificările stării de sănătate a rudelor dumneavoastră apropiate);
- simțiți un nodul la nivelul sânelui;
- prezentați simptome de angioedem, precum umflarea feței, limbii și/sau gâtului și/sau dificultăți la înghițire sau urticarie însoțită de dificultăți la respirație;
- urmează să utilizați alte medicamente (vezi, de asemenea, la pct. 2 „Zoely împreună cu alte medicamente”);
- sunteți imobilizată sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală (spuneți-i medicului dumneavoastră cu cel puțin patru săptămâni înainte);
- prezentați sângerare vaginală abundentă, neobișnuită;
- ați uitat să luați unul sau mai multe comprimate în prima săptămână de utilizare a blisterului și dacă ați avut contact sexual neprotejat în ultimele șapte zile (vezi, de asemenea, la pct. 3 „Dacă uitați să luați Zoely”);
- aveți diaree severă sau aveți vărsături severe;
- nu vă vine ciclul menstrual și dacă aveți suspiciunea că ați putea fi gravidă (nu începeți următorul blister până nu vă spune medicul dumneavoastră; vezi, de asemenea, la pct. 3 „Dacă nu ați avut unul sau mai multe cicluri menstruale”).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre afecțiunile de mai jos sunt valabile în cazul dumneavoastră

De asemenea, dacă în timp ce utilizați Zoely apare afecțiunea sau se agravează, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți angioedem ereditar sau dobândit. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome de angioedem, cum sunt umflarea a feței, limbii și/sau a gâtului și/sau dificultate la înghițire sau urticarie, împreună cu dificultate la respirație. Medicamentele care conțin estrogeni pot determina sau înrăutăți simptomele angioedemului;
- aveți epilepsie (vezi la pct. 2 „Zoely împreună cu alte medicamente”);
- aveți o afecțiune a ficatului (de exemplu icter) sau a veziculei biliare (de exemplu calculi biliari);
- aveți diabet zaharat;
- aveți depresie;
- aveți boală Crohn sau colită ulcerativă (boală inflamatorie intestinală cronică);
- aveți lupus eritematos sistemic (LES, o boală care vă afectează sistemul natural de apărare);

- aveți sindrom hemolitic uremic(SHU, o tulburare a coagulării sângelui care provoacă insuficiență renală).
- aveți „anemie cu celule în seceră” (o boală a celulelor roșii din sânge moștenită);
- aveți concentrații crescute de acizi grași în sânge (hipertrigliceridemie) sau istoric în familie pentru această afecțiune. Hipertrigliceridemia a fost asociată cu un risc crescut de apariție a pancreatitei (inflamație a pancreasului);
- dacă aveți o inflamație la nivelul venelor de sub piele (tromboflebită superficială);
- aveți varice;
- aveți o afecțiune care a apărut pentru prima dată sau s-a agravat în timpul sarcinii sau în timpul utilizării anterioare de hormoni feminini (de exemplu pierdere a auzului, porfirie [o afecțiune a sângelui], herpes gestațional [erupție cu vezicule pe piele, apărută în timpul sarcinii], coree Sydenham [o afecțiune a nervilor în care se produc mișcări bruște ale corpului] (vezi la pct. 2 „Când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră”);
- ați avut vreodată cloasmă (pete pigmentare de culoare maro-gălbui pe piele, așa numitele „pete de sarcină”, în special la nivelul feței). În acest caz, evitați expunerea excesivă la soare sau la raze ultraviolete;

De asemenea spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- o rudă apropiată are sau a avut vreodată cancer de sân;
- aveți nevoie de o intervenție chirurgicală sau dacă sunteți imobilizată pentru o perioadă lungă de timp (vezi pct. 2 „Cheaguri de sânge”);
- tocmai ați născut, deoarece prezentați un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge. Trebuie să întrebați medicul, cât de curând după naștere puteți începe să luați Zoely.

CHEAGURI DE SÂNGE

Utilizarea unui contraceptiv hormonal combinat cum este Zoely determină creșterea riscului de apariție a unui cheag de sânge, comparativ cu situația în care nu utilizați niciun astfel de contraceptiv. În cazuri rare, un cheag de sânge poate bloca vasele de sânge și poate cauza probleme grave.

Cheagurile de sânge pot să apară:

- la nivelul venelor (ceea ce se numește „tromboză venoasă”, „tromboembolism venos” sau TEV)
- la nivelul arterelor (ceea ce se numește „tromboză arterială”, „tromboembolism arterial” sau TEA)

După apariția unui cheag de sânge, recuperarea nu este întotdeauna completă. Rar, pot exista efecte grave, de durată sau, foarte rar, acestea pot pune viața în pericol.

Este important să rețineți că riscul general de apariție a unui cheag de sânge cu efecte dăunătoare din cauza Zoely este mic.

CUM SĂ RECUNOAȘTEȚI APARIȚIA UNUI CHEAG DE SÂNGE

Solicitați asistență medicală de urgență dacă observați vreunul dintre următoarele semne sau simptome.

Aveți vreunul dintre aceste semne?	De ce anume este posibil să suferiți?
<ul style="list-style-type: none"> • umflare a unui picior sau de-a lungul unei vene a piciorului sau a labei piciorului, în special când este însoțită de: <ul style="list-style-type: none"> ➤ durere sau sensibilitate la nivelul piciorului, care este posibil să fie resimțită numai când stați în picioare sau la mers ➤ senzație crescută de căldură la nivelul piciorului afectat ➤ modificarea culorii pielii de pe picior, de exemplu 	Tromboză venoasă profundă

aceasta devine palidă, roșie sau albastră	
<ul style="list-style-type: none"> • senzație bruscă de lipsă de aer sau respirație rapidă; • tuse bruscă fără o cauză evidentă, în timpul căreia poate apărea și sânge; • durere ascuțită în piept, care poate crește în timpul respirațiilor profunde; • vertij sau amețeală severă; • puls rapid sau neregulat • durere severă la nivelul stomacului; <p><u>Dacă nu sunteți sigură</u>, discutați cu un medic, deoarece unele dintre aceste simptome, cum sunt tusea sau senzația de lipsă de aer pot fi confundate cu afecțiuni mai ușoare, cum sunt infecțiile căilor respiratorii (de exemplu o „răceală”).</p>	Embolie pulmonară
<p>Simptomele apar cel mai frecvent la nivelul unuia dintre ochi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierdere imediată a vederii sau • încetare nedureroasă a vederii, care poate ajunge până la pierderea vederii 	Tromboză de venă retiniană (cheag de sânge la nivelul ochiului)
<ul style="list-style-type: none"> • durere, disconfort, presiune, greutate în piept • senzație de constricție sau de apăsare la nivelul pieptului, brațului sau în capul pieptului; • senzație de balonare, indigestie sau de sufocare; • senzație de disconfort în partea de sus a corpului, care radiază spre spate, maxilar, gât, braț și stomac; • transpirație, greață, vărsături sau amețeală; • slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer; • bătăi rapide sau neregulate ale inimii 	Infarct miocardic

<ul style="list-style-type: none"> • amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului; • confuzie, probleme de vorbire sau de înțelegere apărute brusc; • probleme de vedere la unul sau ambii ochi, apărute brusc; • probleme la mers, amețeală, pierdere a echilibrului sau coordonării, apărute brusc; • durere de cap, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută, apărută brusc; • pierdere a conștienței sau leșin, cu sau fără convulsii. <p>Uneori, simptomele de accident vascular cerebral pot fi de durată redusă, cu recuperare aproape imediată și completă, însă trebuie totuși să solicitați atenție medicală de urgență, deoarece poate exista riscul unui alt accident vascular cerebral.</p>	<p>Accident vascular cerebral</p>
<ul style="list-style-type: none"> • umflare și colorare spre albastrui a unei extremități; • durere severă la nivelul stomacului (abdomen acut) 	<p>Cheaguri de sânge care blochează alte vase de sânge</p>

CHEAGURI DE SÂNGE LA NIVELUL UNEI VENE

Ce se poate întâmpla dacă se formează un cheag de sânge la nivelul unei vene?

- Utilizarea contraceptivelor hormonale combinate a fost asociată cu o creștere a riscului de apariție a cheagurilor de sânge la nivelul unei vene (tromboză venoasă). Totuși, aceste reacții adverse sunt rare. Cel mai frecvent, acestea apar în primul an de utilizare a unui contraceptiv hormonal combinat.
- Dacă se formează un cheag de sânge la nivelul unei vene a piciorului sau a labei piciorului, aceasta poate cauza tromboză venoasă profundă (TVP).
- Dacă un cheag de sânge se deplasează de la nivelul piciorului și se blochează la nivelul plămânului, acesta poate cauza o embolie pulmonară.
- Foarte rar, un cheag se poate forma pe o venă de la nivelul altui organ, cum este ochiul (tromboză venoasă retiniană).

Când este cel mai crescut riscul de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei vene?

Riscul de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei vene este cel mai crescut în timpul primului an de utilizare a contraceptivului hormonal combinat, pentru prima dată. De asemenea, riscul poate fi crescut dacă începeți să luați un contraceptiv hormonal combinat (același medicament sau un medicament diferit) după o pauză de 4 săptămâni sau mai mult.

După primul an, riscul scade, dar este întotdeauna ușor mai crescut decât dacă nu ați utiliza un contraceptiv hormonal combinat.

Când încetați utilizarea Zoely, riscul de apariție a unui cheag de sânge revine la normal în decurs de câteva săptămâni.

Care este riscul de apariție a unui cheag de sânge?

Riscul depinde de riscul dumneavoastră natural de TEV și de tipul de contraceptiv hormonal combinat pe care îl luați.

Riscul general de apariție a unui cheag de sânge la nivelul piciorului sau plămânului (TVP sau EP) asociat cu utilizarea Zoely este mic.

- Din 10000 femei care nu utilizează niciun contraceptiv hormonal combinat și care nu sunt gravide, la aproximativ 2 femei va apărea un cheag de sânge în decurs de un an.
- Din 10000 femei care utilizează un contraceptiv hormonal combinat care conține levonorgestrel, noretisteronă, sau norgestimat, la aproximativ 5-7 femei va apărea un cheag

de sânge în decurs de un an.

- Nivelul de risc de apariție a unui cheag de sânge la utilizarea Zoely este comparabil cu riscul la utilizarea unui contraceptiv hormonal combinat care conține levonorgestrel.
- Riscul de apariție a unui cheag de sânge va varia în funcție de antecedentele medicale personale (vezi „Factori care determină creșterea riscului de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei vene” de mai jos)

	Riscul de apariție a unui cheag de sânge în decurs de un an
Femei care nu utilizează un comprimat contraceptiv hormonal combinat și nu sunt gravide	Aproximativ 2 din 10000 femei
Femei care utilizează un comprimat contraceptiv hormonal combinat care conține levonorgestrel, noretisteronă sau norgestimat	Aproximativ 5-7 din 10000 femei
Femei care utilizează Zoely	Aproape la fel ca și în cazul altor contraceptive hormonale combinate, inclusiv contraceptive care conțin levonorgestrel

Factori care determină creșterea riscului de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei vene

Riscul de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei vene la utilizarea Zoely este mic, însă unele afecțiuni determină creșterea acestui risc. Riscul dumneavoastră este mai crescut:

- dacă sunteți supraponderală (indice de masă corporală sau IMC peste 30 kg/m²);
- dacă una dintre rudele dumneavoastră apropiate a avut un cheag de sânge la nivelul piciorului, plămânului sau altui organ, la o vârstă tânără (de exemplu la o vârstă mai mică de 50 ani). În acest caz ați putea avea o tulburare ereditară de coagulare a sângelui;
- dacă trebuie să vi se efectueze o operație sau dacă sunteți imobilizată o perioadă mai lungă de timp, din cauza unei vătămări sau a unei boli, sau dacă trebuie să stați cu piciorul în ghips. Este posibil să fie necesar ca utilizarea Zoely să fie oprită cu câteva săptămâni înaintea operației și cât timp sunteți mai puțin mobilă. Dacă este necesar să opriți utilizarea Zoely, întrebați medicul când o puteți relua.
- pe măsură ce înaintați în vârstă (în special după vârsta de aproximativ 35 ani);
- dacă ați născut cu mai puțin de câteva săptămâni înainte

Riscul de apariție a unui cheag de sânge crește dacă aveți mai multe afecțiuni.

Călătoria cu avionul (pe durate mai lungi de 4 ore) poate determina creșterea temporară a riscului de apariție a unui cheag de sânge, în special dacă aveți și unii dintre ceilalți factori de risc enumerați.

Este important să îi spuneți medicului dacă aveți vreuna dintre aceste afecțiuni, chiar dacă nu sunteți sigură. Medicul dumneavoastră poate decide că trebuie întreruptă utilizarea Zoely.

Dacă se modifică vreuna dintre afecțiunile de mai sus în timpul utilizării Zoely, de exemplu dacă apare tromboza, fără o cauză cunoscută, la o rudă apropiată sau dacă luați mult în greutate, adresați-vă medicului dumneavoastră.

CHEAGURI DE SÂNGE LA NIVELUL UNEI ARTERE

Ce se poate întâmpla dacă se formează un cheag de sânge la nivelul unei artere?

La fel ca un cheag de sânge la nivelul unei vene, un cheag de sânge la nivelul unei artere poate cauza probleme grave. De exemplu poate cauza un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral.

Factori care determină creșterea riscului de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei artere

Este important să rețineți că riscul de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral la utilizarea

Zoely este foarte mic, dar poate crește:

- odată cu înaintarea în vârstă (după aproximativ 35 ani);
- **dacă fumați.** Când utilizați un contraceptiv hormonal combinat cum este Zoely, se recomandă să renunțați la fumat. Dacă nu puteți renunța la fumat și aveți vârsta peste 35 ani, medicul vă poate recomanda să utilizați un alt tip de contraceptiv;
- dacă sunteți supraponderală;
- dacă aveți tensiune arterială mare;
- dacă o rudă apropiată are un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral la o vârstă tânără (la mai puțin de aproximativ 50 ani). În acest caz ați putea avea și dumneavoastră un risc crescut de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral;
- dacă dumneavoastră sau o rudă apropiată aveți o concentrație crescută de grăsimi în sânge (colesterol sau trigliceride);
- dacă aveți migrene, în special migrene cu aură;
- dacă aveți o problemă la inimă (afecțiune valvulară, tulburare de ritm numită fibrilație atrială)
- dacă aveți diabet zaharat.

Dacă aveți vreuna dintre aceste afecțiuni sau vreuna dintre acestea este deosebit de severă, riscul de apariție a unui cheag de sânge poate fi și mai crescut.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă se modifică vreuna dintre afecțiunile de mai sus în timpul utilizării Zoely, de exemplu dacă începeți să fumați, dacă apare tromboză, fără o cauză cunoscută, la o rudă apropiată sau dacă luați mult în greutate.

Cancer

S-a evidențiat faptul că la femeile care utilizează contraceptive combinate, cancerul de sân este ceva mai frecvent, dar nu se știe dacă acest lucru este provocat de comprimatele combinate. Spre exemplu, faptul că la femeile care utilizează comprimate combinate se descoperă mai frecvent tumori, poate fi din cauză că aceste femei se prezintă mai frecvent la medic pentru examinări ale sânelui. După oprirea utilizării comprimatului combinat, riscul crescut se reduce treptat.

Este importantă să vă examinați periodic sânii și trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă simțiți vreun nodul. De asemenea, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă o rudă apropiată are sau a avut vreodată cancer de sân (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

În cazuri rare, la utilizatoarele de comprimate au apărut tumori benigne (necanceroase) și, în cazuri încă și mai rare, de tumori maligne (canceroase) ale ficatului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale severe neobișnuite.

Cancerul de col uterin este provocat de o infecție cu virusul papiloma uman (HPV). S-a raportat că apare mai frecvent la femeile care utilizează comprimate pe o perioadă mai mare de 5 ani. Nu se cunoaște dacă aceste observații sunt cauzate de utilizarea de contraceptive hormonale sau de alți factori (precum diferențe în comportamentul sexual).

Meningioame

Utilizarea nometgestrolului acetat a fost corelată cu dezvoltarea unei tumori cerebrale care este, în general, benignă în stratul de țesuturi dintre creier și craniu (meningiom). Riscul crește în special când acesta se utilizează la doze mari, pentru o perioadă mai lungă (câțiva ani). Dacă sunteți diagnosticat cu meningiom, medicul dumneavoastră vă va opri tratamentul cu Zoely (vezi pct. „Nu utilizați Zoely”). Dacă observați orice simptome, precum modificări ale vederii (de exemplu, vedere dublă sau încețoșată), pierdere a auzului sau țuit în urechi, pierdere a mirosului, dureri de cap care se agravează în timp, pierdere de memorie, convulsii, slăbiciune în brațe sau picioare, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Tulburări psihice

Unele femei care folosesc contraceptive hormonale, inclusiv Zoely, au raportat depresie sau stări depresive. Depresia poate fi gravă și uneori poate duce la gânduri de sinucidere. Dacă observați schimbări de dispoziție și simptome depresive, adresați-vă medicului cât mai curând posibil pentru recomandări medicale ulterioare.

Analize de laborator

Dacă trebuie să faceți analize de sânge sau de urină, spuneți-i medicului dumneavoastră că utilizați Zoely, deoarece acesta poate afecta rezultatele anumitor analize.

Copii și adolescente

Nu există date disponibile privind eficacitatea și siguranța la adolescente cu vârsta sub 18 ani.

Zoely împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

De asemenea, spuneți-i oricărui alt profesionist din domeniul sănătății care vă prescrie sau vă eliberează un alt medicament că utilizați Zoely.

- Există medicamente care pot reduce eficacitatea Zoely în ceea ce privește prevenirea sarcinii sau pot provoca sângerări neașteptate. Acestea includ medicamente utilizate pentru tratamentul:
 - epilepsiei (de exemplu primidonă, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, oxcarbazepină, topiramat, felbamat);
 - tuberculozei (de exemplu rifampicină);
 - infecției cu HIV (de exemplu rifabutină, ritonavir, efavirenz);
 - infecției cu virusul hepatitic C (VHC) (de exemplu inhibitori de protează);
 - altor boli infecțioase (de exemplu griseofulvină);
 - tensiunii mari din vasele de sânge de la nivelul plămânilor, cunoscută sub numele de hipertensiune arterială pulmonară (bosentan).
- Preparatele din sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot împiedica, de asemenea, acțiunea Zoely. Dacă doriți să utilizați preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare în timp ce utilizați Zoely, trebuie să vă adresați mai întâi medicului dumneavoastră.
- Dacă luați medicamente sau produse din plante care pot face Zoely mai puțin eficace, trebuie să utilizați și o metodă contraceptivă de tip barieră. Având în vedere că efectul unui alt medicament asupra Zoely poate dura timp de până la 28 de zile după oprirea administrării acestui medicament, este necesară utilizarea metodei contraceptive de barieră suplimentare pentru perioada respectivă.
- Unele medicamente pot determina creșterea în sânge a concentrației substanțelor active din Zoely. Eficacitatea comprimatului se menține, dar spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente antifungice ce conțin ketoconazol.
- Zoely poate interfera, de asemenea, cu acțiunea altor medicamente, cum este medicamentul antiepileptic lamotrigină.
- Schema de tratament pentru virusul hepatitic C (VHC) în asociere reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, precum și schema conținând glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.4) poate determina creșteri ale rezultatelor testelor funcționale hepatice sanguine (creșteri ale enzimei hepatice ALT) la femeile care utilizează CHC care conțin etinilestradiol. Zoely conține estradiol în loc de etinilestradiol. Nu se cunoaște dacă poate apărea o creștere a enzimei hepatice ALT la utilizarea Zoely împreună cu această schemă cu medicamente în asociere. Medicul dumneavoastră vă va oferi informații.

Sarcina și alăptarea

Zoely nu trebuie utilizat de către gravide sau de către femeile care cred că pot fi gravide. Dacă rămâneți gravidă în timp ce utilizați Zoely, trebuie să încetați imediat utilizarea Zoely și să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă doriți să încetați utilizarea de Zoely deoarece doriți să rămâneți gravidă, vezi la pct. 3 „Dacă doriți să încetați utilizarea Zoely”.

De regulă, nu se recomandă utilizarea Zoely în timpul alăptării. Dacă doriți să utilizați comprimatul în timpul alăptării, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zoely nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Zoely conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați Zoely

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Când și cum se utilizează comprimatele

Blisterul de Zoely conține 28 comprimate filmate : 24 comprimate albe conținând substanțele active (de la numărul 1 la 24) și 4 comprimate galbene fără substanțe active (de la numărul 25 la 28).

De fiecare dată când începeți un nou blister de Zoely, luați comprimatul alb activ cu numărul 1 din colțul stânga sus (vezi „Start”). Alegeți dintre cele 7 abțibilduri cu indicatorii de zile pe cel din coloana gri care începe cu ziua dumneavoastră de start. De exemplu, dacă începeți într-o zi de miercuri, utilizați abțibildul cu eticheta de zi care începe cu „Mi”. Puneți-l pe blister, imediat deasupra rândului cu comprimate active, unde scrie „Lipiți aici eticheta cu ziua”. Acest lucru vă va permite să verificați dacă ați luat comprimatul în fiecare zi.

Luati în fiecare zi un comprimat, la aproximativ aceeași oră, dacă este nevoie cu puțină apă. Respectați direcția săgeților de pe blister, astfel încât să utilizați întâi comprimatele albe active și apoi comprimatele galbene placebo.

Ciclu dumneavoastră menstrual va începe în cele 4 zile în care utilizați comprimatele galbene placebo (așa numita sângerare de întrerupere). De regulă, va începe la 2-3 zile după ce utilizați ultimul comprimat alb activ și este posibil să nu se termine până când începeți următorul blister.

Începeți să luați următorul blister imediat după ce ați terminat să utilizați ultimul comprimat galben placebo, chiar dacă ciclul dumneavoastră menstrual nu s-a terminat. Acest lucru înseamnă că veți începe întotdeauna un nou blister în aceeași zi a săptămânii și că ciclurile menstruale vor începe în aproximativ aceleași zile în fiecare lună.

Unele femei pot să nu aibă ciclu menstrual în fiecare lună când utilizează comprimatele galbene placebo. Dacă ați luat Zoely în fiecare zi, respectând instrucțiunile, este puțin probabil să fiți gravidă (vezi, de asemenea, pct. 3 „Dacă nu ați avut unul sau mai multe cicluri menstruale”).

Începerea primului dumneavoastră ambalaj de Zoely

Dacă nu ați utilizat un contraceptiv hormonal în ultima lună

Începeți să luați Zoely în prima zi a ciclului dumneavoastră menstrual (adică în prima zi a sângerării menstruale). Dacă începeți să luați Zoely în prima zi a ciclului menstrual, sunteți imediat protejată împotriva apariției sarcinii. Nu este necesar să folosiți o metodă contraceptivă suplimentară.

Trecerea de la un alt contraceptiv hormonal combinat (comprimat combinat, inel vaginal sau platură transdermic

De preferință, puteți începe să luați Zoely în ziua imediat următoare utilizării ultimului comprimat activ (ultimul comprimat care conține substanțe active) din blisterul cu contraceptivul actual (adică fără un interval de pauză, timp în care să nu luați comprimate). Dacă blisterul cu contraceptivul dumneavoastră actual conține și comprimate inactive (placebo), puteți să începeți Zoely în ziua care urmează celei în care s-a utilizat ultimul comprimat **activ** (dacă nu sunteți sigură care este, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului). Puteți să începeți să luați Zoely și mai târziu, dar nu mai târziu de ziua imediat următoare zilei în care nu luați comprimate din contraceptivul dumneavoastră

actual (sau ziua care urmează celei în care ați luat ultimul comprimat inactiv din contraceptivul dumneavoastră actual). În cazul în care treceți de la utilizarea unui inel vaginal sau a unui plastru transdermic, cel mai bine este să începeți să utilizați Zoely în ziua în care vă scoateți inelul sau plastrulele. Puteți să începeți și, cel mai târziu, în ziua în care ați fi început utilizarea următorului inel sau plastru.

Dacă respectați aceste instrucțiuni, nu este necesară utilizarea unei alte metode contraceptive. În cazul în care sunteți preocupată dacă sunteți sau nu protejată împotriva apariției sarcinii, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Trecerea de la un comprimat care conține doar progestogen (minicomprimat)

Puteți trece în orice zi de la utilizarea comprimatului care conține numai progestogen la începerea utilizării Zoely, adică din ziua următoare, dar trebuie să utilizați o metodă de contracepție de tip barieră (de exemplu, un prezervativ) pe durata primelor 7 zile ale utilizării Zoely.

Când se trece de la un dispozitiv intrauterin (DIU) implant sau injecție ce conține doar progestogen

Începeți să utilizați Zoely la momentul în care ar fi trebuit să faceți următoarea injecție sau în ziua îndepărtării implantului sau DIU. Însă, dacă aveți contact sexual, asigurați-vă că utilizați suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră pe durata primelor 7 zile ale utilizării de Zoely.

După naștere

Puteți începe Zoely între ziua 21 și 28 după naștere. Dacă începeți mai târziu de ziua 28, utilizați suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră (de exemplu, un prezervativ) pe durata primelor 7 zile în care utilizați Zoely. Dacă, după naștere, ați avut contact sexual înainte de a începe utilizarea Zoely, trebuie să vă asigurați mai întâi că nu sunteți gravidă sau trebuie să așteptați până la următorul dumneavoastră ciclu menstrual.

Dacă doriți să începeți utilizarea Zoely după ce ați născut și alăptați, vezi, de asemenea, pct. 2 „Sarcina și alăptarea”.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură când să începeți.

După un avort sau o sarcină pierdută

Urmați recomandările medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Zoely decât trebuie

Nu s-au raportat reacții adverse grave ca urmare a utilizării prea multor comprimate Zoely. Dacă ați luat concomitent mai multe comprimate, puteți să prezentați greață (senzație de rău), vărsături sau sângerare vaginală. Dacă ați luat prea multe comprimate Zoely sau dacă un copil a luat mai multe comprimate, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Dacă uitați să luați Zoely

Următoarele recomandări se referă doar la comprimatele **albe active** uitate.

- Dacă ați **întârziat cu mai puțin de 24 ore** în utilizarea unui comprimat, protecția comprimatului împotriva apariției sarcinii se menține. Luați comprimatul cât mai curând posibil și apoi luați următoarele comprimate la ora obișnuită.
- Dacă ați **întârziat cu 24 ore sau mai mult** în utilizarea unui comprimat, protecția comprimatului împotriva apariției sarcinii poate fi scăzută. Cu cât uitați mai multe comprimate, cu atât este mai mare riscul să rămâneți gravidă. Există în special un risc crescut de a rămâne gravidă dacă uitați să luați comprimatele **albe active** la începutul sau la finalul fiecărui blister. De aceea, trebuie să respectați regulile prezentate mai jos.

Ziua 1-7 de utilizare a comprimatelor albe active (a se vedea figura și schema)

Luați comprimatul alb activ uitat cât mai curând posibil, chiar dacă acest lucru înseamnă să luați două comprimate în același timp și continuați să luați următorul comprimat la ora obișnuită. Cu toate acestea, utilizați o metodă contraceptivă de tip barieră (de exemplu, un prezervativ), ca o măsură suplimentară de precauție, până când veți fi luat comprimatele corect timp de 7 zile la rând.

Dacă ați avut contact sexual în săptămâna dinaintea celei în care ați uitat comprimatele, există posibilitatea să rămâneți sau să fiți gravidă. În acest caz, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Ziua 8-17 de utilizare a comprimatelor albe active (a se vedea figura și schema)

Luați ultimul comprimat uitat imediat ce vă amintiți (chiar dacă acest lucru înseamnă să luați două comprimate în același timp) și luați următoarele comprimate la ora obișnuită. Dacă ați luat comprimatele corect în cele 7 zile anterioare comprimatului uitat, protecția împotriva sarcinii nu este redusă și nu este necesar să folosiți metode de precauție suplimentare. Cu toate acestea, dacă ați uitat mai mult de 1 comprimat, utilizați o metodă contraceptivă de tip barieră, cum este prezervativul, ca măsură suplimentară de precauție, până când veți fi luat comprimatele corect timp de 7 zile la rând.

Ziua 18-24 de utilizare a comprimatelor albe active (a se vedea figura și schema)

Există un risc crescut să rămâneți gravidă, în special dacă uitați comprimate albe active aproape de intervalul de utilizare a comprimatelor galbene placebo. Ajustându-vă programul utilizării, acest risc crescut poate fi prevenit.

Puteți alege dintre următoarele două opțiuni: nu este necesar să utilizați măsuri contraceptive suplimentare dacă ați luat comprimatele corect în cele 7 zile anterioare comprimatului uitat. Dacă nu aceasta este situația, trebuie să alegeți prima dintre aceste două opțiuni și să utilizați o metodă contraceptivă de tip barieră (de exemplu, un prezervativ), ca măsură suplimentară de precauție, până când veți fi luat comprimatele corect timp de 7 zile la rând.

Opțiunea 1: Luați ultimul comprimat alb activ uitat cât mai curând posibil, chiar dacă acest lucru înseamnă să luați două comprimate în același timp, și continuați să luați următoarele comprimate la ora obișnuită. Începeți următorul blister imediat ce se termină comprimatele albe active din blisterul curent, deci **săriți peste comprimatele galbene placebo**. Este posibil să nu aveți ciclu menstrual până când nu luați comprimatele galbene placebo la finalul celui de-al doilea blister, dar este posibil să aveți o sângerare ușoară sau sângerare asemănătoare menstruației în timpul utilizării comprimatelor active albe.
Opțiunea 2: Opriți utilizarea comprimatelor active albe și începeți să luați comprimatele placebo galbene timp de maxim 3 zile, astfel încât numărul total de comprimate placebo plus comprimate albe active omise să nu fie mai mare de 4. La sfârșitul intervalului de utilizare a comprimatelor placebo galbene, începeți următorul blister.

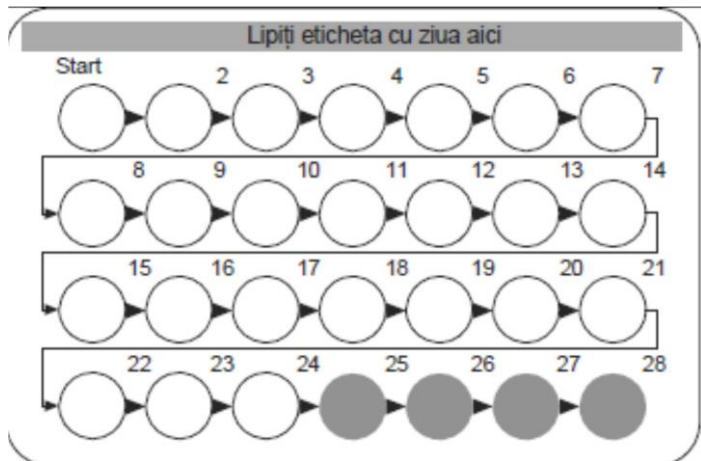
Dacă nu vă amintiți câte comprimate albe active ați uitat, urmați prima opțiune, utilizați o metodă contraceptivă de tip barieră, cum este prezervativul, ca măsură suplimentară de precauție, până când veți fi luat comprimatele corect timp de 7 zile la rând și adresați-vă medicului dumneavoastră (deoarece este posibil să nu fi fost protejată împotriva apariției unei sarcini).

Dacă ați uitat să luați comprimate active albe dintr-un blister și nu vă vine ciclul menstrual lunar așteptat în timp ce luați comprimatele galbene placebo din aceeași folie, este posibil să fiți gravidă. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră înainte să începeți următorul blister.

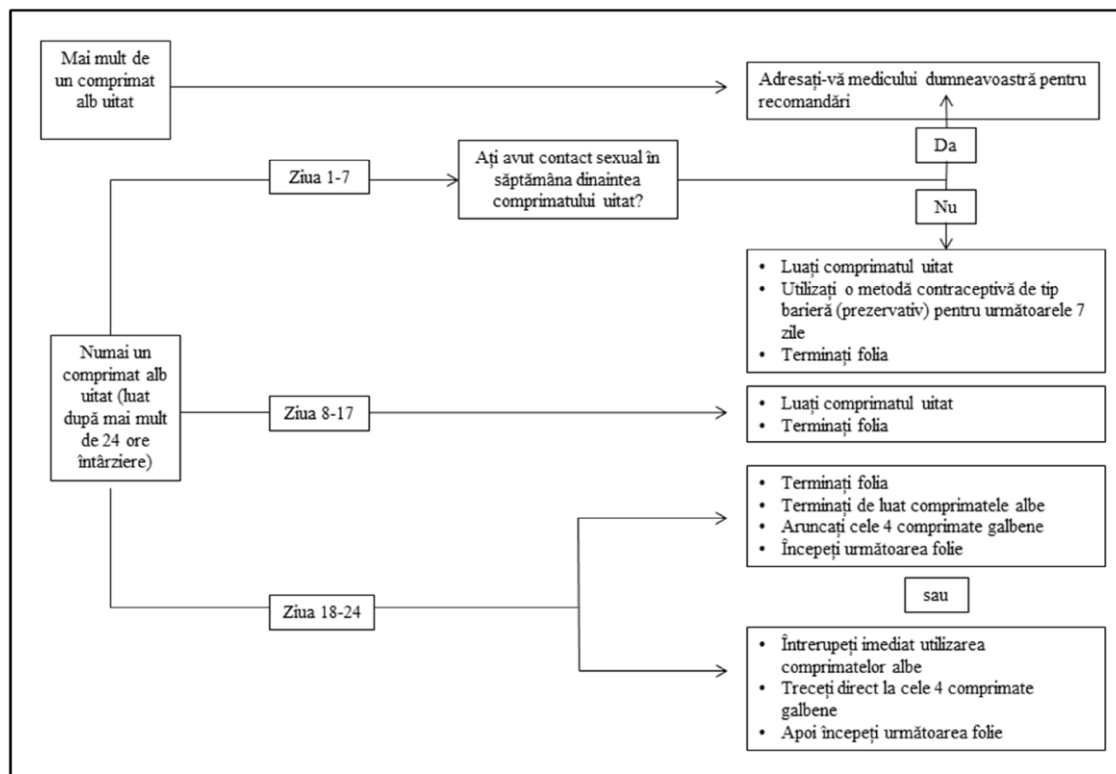
Următoarele recomandări se referă doar la comprimate galbene placebo uitate

Ultimele 4 comprimate galbene din al patrulea rând sunt comprimate placebo care nu conțin substanțe active. Dacă uitați să luați unul dintre aceste comprimate protecția Zoely împotriva apariției sarcinii se păstrează. Aruncați comprimatul(ele) galben(e) placebo pe care l(e)-ați uitat și începeți să luați comprimatele din următorul blister la ora obișnuită.

Figură



Schemă: dacă ați întârziat cu 24 ore sau mai mult administrarea comprimatelor albe



Dacă aveți vărsături sau diaree severă

Dacă vărsăturile survin în următoarele 3-4 ore după utilizarea comprimatelor albe sau dacă aveți diaree severă, există riscul ca substanța activă din comprimatele dumneavoastră Zoely să nu fie complet absorbită. Această situație este echivalentă cu uitarea unui comprimat. După ce ați vărsat sau ați avut diaree, trebuie să luați un alt comprimat activ alb dintr-un blister de rezervă, cât mai curând posibil. Dacă este posibil, luați acest comprimat *în decurs de 24 ore* de la momentul în care trebuia să luați în mod normal comprimatul. Luați următorul comprimat la ora obișnuită. Dacă acest lucru nu este posibil sau dacă au trecut 24 ore sau mai mult, trebuie să urmați recomandarea de la subpunctul „Dacă uitați să luați Zoely”. Dacă aveți diaree severă, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră.

Comprimatele galbene sunt comprimate placebo care nu conțin substanțe active. Dacă vărsați sau aveți diaree severă în decurs de 3-4 ore de la utilizarea comprimatului galben placebo, protecția Zoely împotriva apariției sarcinii este menținută.

Dacă doriți să vă amânați ciclul menstrual

Chiar dacă acest lucru nu este recomandat, puteți să amânați ciclul menstrual prin neutilizarea comprimatelor galbene placebo din al patrulea rând și începerea unui nou blister de Zoely. Puteți prezenta sângerare menstruală ușoară sau sângerare asemănătoare menstruației în timpul utilizării celui de-al doilea blister. Când doriți să înceapă ciclul menstrual, în timpul celui de-al doilea blister, întrerupeți utilizarea comprimatelor active albe și începeți utilizarea comprimatelor galbene placebo. Terminați al doilea blister prin utilizarea celor 4 comprimate galbene placebo și apoi, începeți cu următorul (al treilea) blister. **Dacă nu sunteți sigură despre ce trebuie să faceți, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări.**

Dacă doriți să vă schimbați data începerii ciclului menstrual

Dacă luați comprimatele conform instrucțiunilor, ciclul dumneavoastră menstrual va începe în perioada în care luați comprimatele placebo. Dacă trebuie să schimbați ziua, reduceți numărul de zile de utilizare a comprimatelor placebo – când luați comprimatele galbene placebo – însă niciodată să nu-l măriți (4 este maxim). De exemplu, dacă începeți să luați comprimatele galbene placebo într-o zi de vineri și doriți să schimbați cu ziua de marți (3 zile mai devreme), trebuie să începeți un nou blister cu 3 zile mai devreme decât în mod normal. Este posibil să nu prezentați nicio sângerare în timpul perioadei reduse de utilizare a comprimatelor galbene. În timpul utilizării următorului blister este posibil să prezentați sângerare ușoară sau sângerare asemănătoare menstruației în timpul zilelor de utilizare a comprimatelor albe active. **Dacă nu sunteți sigură despre ce trebuie să faceți, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări**

Dacă aveți sângerări neașteptate

În cazul tuturor comprimatelor combinate, în timpul primelor luni de utilizare, puteți prezenta sângerări vaginale neregulate (pete de sânge sau metroragii) între ciclurile menstruale. Poate fi necesară utilizarea de produse de igienă intimă, dar continuați să luați comprimatele ca de obicei. Sângerările vaginale neregulate se opresc, de regulă, după ce organismul dumneavoastră se obișnuiește cu comprimatul (de regulă după 3 luni). Dacă sângerările continuă, devin abundente sau reîncep, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă nu ați avut unul sau mai multe cicluri menstruale

Studiile clinice cu Zoely au evidențiat faptul că uneori este posibil să nu aveți în mod regulat sângerare menstruală după Ziua 24.

- Dacă ați luat toate comprimatele corect și nu ați avut vărsături sau diaree severă, și nu ați utilizat alte medicamente, atunci este foarte puțin probabil să fiți gravidă. Continuați să luați Zoely ca de obicei. Vezi, de asemenea, la pct. 3 „Dacă aveți vărsături sau diaree severă” sau la pct. 2 „Zoely împreună cu alte medicamente”.
- Dacă **nu** ați luat corect toate comprimatele sau dacă nu aveți ciclul menstrual așteptat de două ori la rând, este posibil să fiți gravidă. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Nu începeți următorul blister până când medicul dumneavoastră nu vă confirmă că nu sunteți gravidă.

Dacă încetați utilizarea Zoely

Puteți înceta utilizarea Zoely în orice moment doriți. Dacă nu doriți să rămâneți gravidă, întrebați-l mai întâi pe medicul dumneavoastră despre alte metode contraceptive.

Dacă încetați să luați Zoely din cauză că doriți să rămâneți gravidă, este cel mai bine să așteptați înainte de a încerca să rămâneți gravidă până când aveți ciclul menstrual natural. Acest lucru vă va ajuta să stabiliți data probabilă a nașterii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați orice reacții adverse, în special dacă sunt severe și persistente sau dacă apare o modificare a stării de sănătate care credeți că se poate datora Zoely, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Toate femeile care iau contraceptive hormonale combinate prezintă un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge la nivelul venelor (tromboembolism venos (TEV)) sau a cheagurilor de sânge la nivelul arterelor (tromboembolism arterial (TEA)). Pentru informații mai detaliate privind diferitele riscuri asociate cu utilizarea de contraceptive hormonale combinate, vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zoely”.

Următoarele reacții adverse au fost asociate cu utilizarea Zoely:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- acnee
- modificări ale ciclurilor menstruale (de exemplu, cicluri absente sau neregulate)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- scădere a interesului pentru sex, depresie/stare depresivă; modificări de dispoziție
- durere de cap sau migrenă
- greață (senzație de rău)
- cicluri menstruale abundente; dureri ale sânilor; dureri pelviene
- creștere în greutate

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- creștere a poftei de mâncare; retenție de lichide (edeme)
- bufeuri
- umflare a abdomenului
- transpirație abundentă; cădere excesivă a părului; mâncărime; uscăciune a pielii; piele grasă
- senzație de greutate la nivelul membrelor
- cicluri menstruale regulate, dar în cantitate mică; mărire a sânilor; noduli la nivelul sânilor; secreție de lapte fără a fi gravidă; sindrom premenstrual; durere în timpul contactului sexual; uscăciune a vaginului sau vulvei; spasme uterine
- iritabilitate
- creștere a valorilor enzimelor hepatice

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- cheaguri de sânge cu efecte dăunătoare, la nivelul unei vene sau al unei artere, de exemplu:
 - la nivelul unui picior sau al labei piciorului (adică TVP)
 - la nivelul plămânului (adică EP)

- infarct miocardic
- accident vascular cerebral
- accident vascular cerebral minor sau simptome temporare similare atacului cerebral, cunoscute ca atac ischemic tranzitor (AIT)
- cheaguri de sânge la nivelul ficatului, stomacului/intestinului, rinichilor sau ochiului.

Probabilitatea de apariție a unui cheag de sânge este mai crescută dacă aveți orice alte afecțiuni care determină creșterea acestui risc (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind afecțiunile care determină creșterea riscului de apariție a cheagurilor de sânge și simptomele unui cheag de sânge)

- scădere a poftei de mâncare
- creștere a interesului pentru sex
- tulburări ale atenției
- uscăciune a ochilor; intoleranță la lentilele de contact
- uscăciune a gurii
- pete pigmentare maro-gălbui, mai ales la nivelul feței; creștere excesivă a părului
- miros vaginal; disconfort vaginal sau vulvar
- foame
- afecțiuni ale veziculei biliare

Au fost raportate reacții alergice (de hipersensibilitate) la utilizatoarele Zoely, dar frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Informații suplimentare privind reacțiile adverse posibile legate de modificarea ciclurilor menstruale (de exemplu, cicluri absente sau neregulate) în timpul utilizării Zoely, sunt prezentate la pct. 3 „Când și cum se utilizează comprimatele”, „Dacă aveți sângerări neașteptate” și „Dacă nu ați avut unul sau mai multe cicluri menstruale”.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zoely

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Comprimatele combinate (inclusiv comprimatele Zoely) nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a sistemului de canalizare. Substanțele hormonale active din comprimate pot avea efecte dăunătoare dacă ajung în mediul acvatic. Returnați comprimatele la farmacie sau eliminați-le într-un alt mod sigur, în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejerea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zoely

- Substanțele active sunt: acetat de nomegestrol și estradiol
- Comprimatele filmate albe active: Fiecare comprimat conține acetat de nomegestrol 2,5 mg și estradiol (sub formă de hemihidrat) 1,5 mg.

- Comprimatele filmate galbene placebo: Comprimatul nu conține nicio substanță activă.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului (comprimate filmate albe active și comprimate filmate galbene placebo):
Lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Zoely conține lactoză”), celuloză microcristalină (E 460), crospropovidonă (E 1201), talc (E 553b), stearat de magneziu (E 572) și dioxid de siliciu coloidal anhidru
Filmul comprimatului (comprimate filmate albe active):
Poli(vinil alcool) (E 1203), dioxid de titan (E 171), macrogol 3350 și talc (E 553b).
Filmul comprimatului (comprimate filmate galbene placebo):
Poli(vinil alcool) (E 1203), dioxid de titan (E 171), macrogol 3350 și talc (E 553b), oxid galben de fier (E 172) și oxid negru de fier (E172).

Cum arată Zoely și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate active sunt albe și rotunde. Acestea sunt marcate cu „ne” pe ambele fețe. Comprimatele filmate placebo sunt galbene și rotunde. Acestea sunt marcate cu „p” pe ambele fețe. Zoely este disponibil în blistere a câte 28 comprimate filmate (24 comprimate filmate albe active și 4 comprimate filmate galbene placebo) ambalate într-o cutie pliabilă. Dimensiuni de ambalaj: 28, 84, 168 și 364 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanda

Fabricantul

Delpharm Lille S.A.S
Parc d'Activités Roubaix-Est
22 Rue de Toufflers
CS 50070
59452 LYS-LEZ-LANNOY
Franța

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polonia

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Olanda

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Acetatul de nomegestrol (NOMAC) și acetatul de clormadinonă (CMA) sunt derivați ai progesteronului cu efecte antigonadotropice. Ambii progesteroni au o activitate suplimentară antiestrogenică, dar și antiandrogenică. Activitatea lor antiandrogenică s-a dovedit a fi de 30 % (CMA) și 90 % (NOMAC), în comparație cu acetatul de ciproteronă (CPA), care a fost stabilit ca progesteron antiandrogenic de referință cu o activitate antiandrogenică de 100 % la șobolanii castrați, tratați cu androgeni (Kuhl 2005).

Indicațiile aprobate pentru acetatul de nomegestrol și acetatul de clormadinonă în monoterapie sau în asociere cu estradiol sau etinilestradiol diferă între diferite concentrații și între diferite țări. În general, acestea sunt indicate pentru tulburări ginecologice și menstruale, terapie de substituție hormonală și, la doze mai mici, ca contracepție hormonală.

Meningiomul este o tumoră cerebrală rară care se dezvoltă din meninge. Deși majoritatea meningioamelor sunt tumori benigne, localizarea lor intracraniană poate duce la consecințe grave și potențial letale. Probabilitatea apariției sale la femei este de aproximativ două ori mai mare decât la bărbați, ceea ce sugerează un rol al hormonilor sexuali în fiziopatologie.

Riscul de meningiom asociat cu utilizarea acetatului de nomegestrol este cunoscut din 2018. Într-adevăr, acest risc a fost apoi discutat în cursul evaluării PSUSA (PSUSA/00002181/201801), care vizează produsele care conțin nomegestrol în monoterapie, și a fost adăugat la informațiile referitoare la produs (IP). Între timp, unele publicații au raportat cazuri de regresie a meningiomului după întreruperea administrării de nomegestrol, ceea ce sugerează un rol hormonal/progestativ al medicamentului în dezvoltarea acestor tumori. În plus, riscul a fost discutat în timpul evaluării PSUSA pentru nomegestrol în asociere cu estradiol (PSUSA/00002182/201801), ceea ce a dus la modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru a recomanda monitorizarea atentă a meningioamelor atunci când se utilizează ca terapie de substituție hormonală (TSH). Informațiile referitoare la produs pentru Zoely au fost modificate pentru a reflecta acest risc.

Pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă, în 2019 a fost observată creșterea numărului de cazuri raportate de meningioame în Franța și au fost puse în aplicare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor (MMR) la nivel național, inclusiv modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin clormadinonă 5 și 10 mg, pentru a reflecta riscul de meningiom.

Pentru a clarifica și mai mult relația dintre acetatul de clormadinonă sau acetatul de nomegestrol și riscul de meningiom, au fost efectuate două studii farmacoepidemiologice de către grupul francez EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021), pe baza datelor din SNDS (Système national des données de santé - Sistemul național francez de date de sănătate). Rezultatele au sugerat un risc crescut de meningioame în funcție de doză și de durata tratamentului cu acetat de nomegestrol sau acetat de clormadinonă.

Prin urmare, la 22 septembrie 2021, autoritatea națională competentă din Franța (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/EC, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin acetat de nomegestrol și cele care conțin acetat de clormadinonă și să emită o recomandare privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor de punere pe piață relevante.

La 7 iulie 2022, PRAC a adoptat o recomandare, care a fost ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Eficacitatea acetatului de clormadinonă sau a acetatului de nomegestrol, de asemenea în asociere cu etinilestradiol sau estradiol, în indicațiile lor autorizate, a fost evaluată la momentul autorizării în cadrul procedurilor centrale și naționale de acordare a autorizației de punere pe piață și este considerată ca fiind stabilită.

Cele două studii recente de cohortă realizate de Nguyen et al. (2021), care vizează evaluarea impactului în viața reală al utilizării prelungite a CMA sau NOMAC asupra riscului de meningiom la femei, se adaugă la cunoștințele actuale bine definite, structurate, pe termen lung, bazate pe date administrative de sănătate din SNDS (Système National des Données de Santé), care cuprinde aproximativ 99 % din populația franceză. Rezultatele au indicat o creștere a riscului de apariție a meningiomului intracranian după expunerea la CMA sau NOMAC, cu doză cumulativă mare și durată de expunere mai lungă, cu o potențială scădere după întreruperea administrării de CMA sau a NOMAC. Concentrația de asociere, efectele puternice dependente de doză și reducerea riscului observată după oprirea tratamentului timp de cel puțin un an susțin asocierea dintre expunerea la CMA/NOMAC și riscul crescut de meningioame.

Analiza cazurilor ulterioare punerii pe piață indică, de asemenea, un risc crescut de meningiom în timpul utilizării pe termen lung a medicamentelor în doză mare (CMA 5-10 mg și NOMAC 3,75-5 mg) pentru diferite indicații. În cazul CMA, majoritatea cazurilor raportate se referă la utilizarea medicamentului în indicația de endometrioză. În cazul NOMAC, cel mai mare număr de cazuri a fost raportat în contextul utilizării în afara indicațiilor terapeutice (contracepție și endometrioză), urmat de rapoarte în tratamentul autorizat al leiomiomului uterin și al sângerărilor menstruale abundente.

În plus, o analiză EudraVigilance (EV) a cazurilor de meningiom raportate în asociere cu medicamente care conțin CMA sau NOMAC a identificat 359 de rapoarte de caz cu medicamente care conțin CMA și 461 de rapoarte de caz cu medicamente care conțin NOMAC, aproape toate la femei, majoritatea acestora având vârste între 40 și 60 de ani. Cazurile raportate au provenit în principal din Franța, înregistrând o creștere bruscă în 2019. Au fost identificate doar câteva rapoarte de caz cu medicamente în asociere cu NOMAC în doză mică, cum ar fi Zoely.

Medicamente care conțin CMA în doze mici (1-2 mg) sau NOMAC în doze mici (2,5 mg)

Riscul de meningiom asociat cu utilizarea de CMA sau NOMAC a fost recunoscut anterior și este reflectat în prezent în informațiile referitoare la produs, după cum urmează:

- Medicamentele care conțin CMA în doze mici: contraindicație la pacienții cu meningiom sau antecedente de meningiom.
- Medicamente asociate cu NOMAC în doze mici: contraindicație la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom și o atenționare privind riscul de meningiom.

Deși, în cadrul reevaluării, nu a putut fi identificat niciun risc crescut în mod specific în asociere cu utilizarea de medicamente în doze mici, se remarcă faptul că există situații în care pacienții ar putea fi expuși la medicamente în doze mici pentru o perioadă lungă de timp și, prin urmare, riscul de meningiom asociat cu administrarea de medicamente în doze mici este considerat un risc potențial important. Întrucât riscul crește odată cu creșterea dozei cumulative, PRAC a considerat că o atenționare cu privire la acest risc ar trebui să se reflecte în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin CMA (1- 2 mg) sau NOMAC (2,5 mg) în doze mici și că utilizarea acestor medicamente ar trebui să fie contraindicată la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom. Trebuie remarcat faptul că, deși pentru unele produse, de exemplu Zoely, informațiile referitoare la produs conțin deja o contraindicație și o atenționare cu privire la riscul de meningiom, PRAC a recomandat modificări suplimentare la formularea convenită anterior pentru a reflecta cunoștințele actuale și pentru a fi în conformitate cu clasa. În plus, pentru medicamentele care conțin CMA sau NOMAC în doze mici, ar trebui să se pună în aplicare un chestionar de monitorizare specifică (dacă nu a fost încă introdus) pentru cazurile de meningioame, pentru a asigura rapoarte de înaltă calitate și

pentru a facilita evaluarea cauzalității în viitor. PRAC a convenit asupra elementelor-cheie pentru acest chestionar de monitorizare specifică.

Medicamente care conțin CMA (5-10 mg) sau NOMAC (3,75-5 mg) în doze mari

Deși meningiomul a fost raportat doar ca un eveniment rar asociat cu medicamentele care conțin CMA, se consideră că s-a stabilit o relație de cauzalitate între meningiom și medicamentele care conțin CMA sau NOMAC în doze mari. Pe această bază, se consideră că raportul beneficiu-risc pentru opțiunile de tratament cu medicamente care conțin doze mari ar trebui să se limiteze la situațiile în care alte intervenții sunt considerate inadecvate, iar tratamentul ar trebui să se limiteze la cea mai mică doză eficientă și la cea mai scurtă durată. În plus, trebuie adăugată în informațiile referitoare la produs o contraindicație pentru pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom, precum și o atenționare conform căreia simptomele meningiomului trebuie monitorizate și că tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul este diagnosticat cu meningiom. În plus, PRAC a recomandat ca informațiile privind rezultatele celor două studii epidemiologice efectuate de Nguyen et al. să fie reflectate în informațiile referitoare la produs.

În cursul acestei evaluări, PRAC a avut în vedere necesitatea de a recomanda monitorizarea prin RMN a pacienților înainte și în mod regulat pe parcursul tratamentului cu CMA sau cu NOMAC. Cu toate acestea, având în vedere sarcina asupra pacienților individuali și numărul foarte mare de RMN-uri care urmează să fie efectuate pentru diagnosticarea unui singur caz de meningiom la un pacient fără niciun simptom, din cauza incidenței scăzute a meningiomului în cazul utilizării de CMA/NOMAC, PRAC a considerat că această măsură nu ar fi proporțională.

Având în vedere constatările studiilor efectuate de Nguyen et al., profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să li se reamintească, prin intermediul unei comunicări directe adresate profesioniștilor din domeniul sănătății (DHPC), atenționarea și contraindicația privind riscul de meningiom pentru toate medicamentele și trebuie să fie informați cu privire la noile restricții de utilizare a medicamentelor care conțin CMA sau NOMAC în doze mari. DHPC urmează să fie diseminată în comun de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din fiecare stat membru. Această comunicare trebuie distribuită endocrinologilor, ginecologilor, medicilor generalişti, societăților științifice și altor grupuri-țintă relevante, care urmează să fie definite mai detaliat la nivel național.

În cele din urmă, PRAC a considerat că sunt necesare activități suplimentare de farmacovigilență pentru a evalua eficacitatea măsurilor propuse de reducere la minimum a riscurilor și a fost de părere că toți deținătorii de autorizații de punere pe piață trebuie să analizeze comportamentul de prescriere și gradul de conștientizare al medicilor prescriptori și să evalueze eficacitatea MMR-urilor nou introduse în viitoarele RPAS-uri pentru substanțele active respective.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru toate medicamentele care conțin acetat de clormadinonă și pentru medicamentele care conțin acetat de nomegestrol.
- PRAC a evaluat datele disponibile privind riscul de meningiom în timpul sau ca urmare a utilizării medicamentelor care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol, fie în monoterapie, fie în asociere, în special studiile epidemiologice, inclusiv studiile Casei Naționale de Asigurări de Sănătate din Franța (CNAM), precum și rapoartele de caz ulterioare introducerii pe piață și datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.
- PRAC a concluzionat, pe baza datelor prezentate, că riscul absolut de meningiom cauzat de tratamentul cu medicamente care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol rămâne

mic. Riscul crește însă odată cu creșterea dozelor cumulative și a duratei tratamentului cu clormadinonă sau acetat de nomegestrol. De asemenea, PRAC a remarcat că riscul de meningiom poate scădea după întreruperea tratamentului.

- Prin urmare, PRAC a recomandat ca tratamentul cu medicamente care conțin doze mari de acetat de clormadinonă (5-10 mg) sau acetat de nomegestrol (3,75-5 mg) să fie limitat la situațiile în care tratamentele sau intervențiile alternative sunt considerate inadecvate. Tratamentul trebuie limitat la cea mai mică doză eficientă și la cea mai scurtă durată. În plus, Comitetul a recomandat ca aceste medicamente în doze mari să fie contraindicate la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că, deși nu a fost identificat în mod specific un risc crescut de meningiom ca urmare a utilizării medicamentelor care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol în doze mici, în monoterapie, sau în asocieri, se remarcă faptul că există situații în care pacienții pot fi expuși pentru o perioadă lungă de timp la medicamente în doze mici. Deoarece riscul crește odată cu creșterea dozelor cumulative de acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol, Comitetul a recomandat ca medicamentele care conțin acetat de clormadinonă (1-2 mg) sau acetat de nomegestrol (2,5 mg) în doze mici să fie, de asemenea, contraindicate la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom.
- Comitetul a recomandat actualizări suplimentare ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă și pentru medicamentele care conțin acetat de nomegestrol pentru a reflecta cunoștințele actuale privind riscul de meningiom.
- Comitetul a recomandat ca toți deținătorii de autorizații de punere pe piață să evalueze eficacitatea MRR-urilor nou introduse în RPAS-urile următoare pentru substanțele active respective.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă și medicamentele care conțin acetat de nomegestrol rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor pentru informațiile referitoare la medicament descrise mai sus.

O comunicare directă va fi distribuită personalului medical pentru a-i informa cu privire la recomandările de mai sus.

În consecință, Comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă și medicamentele care conțin acetat de nomegestrol.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin nomegestrol și medicamentele care conțin clormadinonă rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la produs și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin nomegestrol și medicamentele care conțin clormadinonă.