MSD

Zoely® 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoely® 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat).
Gelbe Plazebo-Filmtabletten: Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede weiße wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 57,71 mg Lactose-Monohydrat.
Jede gelbe Plazebo-Filmtablette enthält 61,76 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).
Wirkstoffhaltige Filmtabletten: weiß, rund und auf beiden Seiten mit „ne“ gekennzeichnet.
Plazebo-Filmtabletten: gelb, rund und auf beiden Seiten mit „p“ gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Zoely zu verschreiben, sind die aktuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), zu berücksichtigen, und es muss das Risiko für eine VTE mit Zoely mit dem anderer KHK verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Während 28 aufeinander folgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Jede Packung beginnt mit 24 weißen wirkstoffhaltigen Tabletten, gefolgt von 4 gelben Plazebotabletten. Wenn die Tabletten einer Packung aufgebraucht sind, wird unmittelbar und ohne Unterbrechung der täglichen Tabletteneinnahme die nächste Packung begonnen, unabhängig davon, ob eine Abbruchblutung eingesetzt hat oder nicht. Eine Abbruchblutung setzt gewöhnlich an den Tagen 2–3 nach Einnahme der letzten weißen Tablette ein und kann noch anhalten, wenn die nächste Packung begonnen wird. Siehe „Zykluskontrolle“ im Abschnitt 4.4.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Obwohl keine Daten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, ist es unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Nomegestrolacetat und Estradiol beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Da der Metabolismus der Steroidhormone bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung beeinträchtigt sein könnte, ist die Anwendung von Zoely bei diesen Frauen nicht indiziert, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Einnahme von Zoely

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden, unabhängig von den Mahlzeiten. Die Tabletten sind, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge einzunehmen. Es werden Aufkleber zur Markierung der 7 Wochentage zur Verfügung gestellt. Die Anwenderin wählt denjenigen Aufkleber, der mit dem Wochentag beginnt, an dem sie die Tabletteneinnahme beginnt und klebt diesen auf die Blisterpackung.

Beginn der Einnahme von Zoely

Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)
Die Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des normalen weiblichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Monatsblutung) zu beginnen. Auf diese Weise sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)
Mit der Einnahme von Zoely ist vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisher eingenommenen KOK zu beginnen, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Plazebophase des bisher eingenommenen KOK. Wurde bisher ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so sollte mit der Einnahme von Zoely möglichst am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch, wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Implantat, Injektion) oder einem intrauterinen Hormon-Freisetzungssystem (IUS)
Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen und mit der Einnahme von Zoely sollte am nächsten Tag begonnen werden. Die Entfernung eines Implantats oder IUS kann an jedem beliebigen Tag erfolgen und mit der Einnahme von Zoely ist am Tag der Entfernung zu beginnen. Bei Umstellung von einem Injektionspräparat sollte mit der Einnahme von Zoely zu dem Zeitpunkt begonnen werden, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen sollte die Anwenderin angewiesen werden, zusätzlich so lange eine Barrieremethode anzuwenden, bis sie über einen kontinuierlichen Zeitraum von 7 Tagen weiße wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat.

Nach einem Abort im 1. Trimenon
Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon
Mit der Einnahme sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist zusätzlich so lange eine Barrieremethode anzuwenden, bis für einen Zeitraum von 7 aufeinander folgenden Tagen weiße wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen wurden. Hatte die Anwenderin jedoch in der Zwischenzeit Geschlechtsverkehr, ist vor dem Beginn der Anwendung des KOK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.
Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die folgenden Anweisungen gelten nur, wenn die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten vergessen wurde:

Wurde die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um nicht mehr als 12 Stunden überschritten, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Sobald sie es bemerkt, sollte die Anwenderin diese Tablette sofort und die darauf folgenden Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen.

Wurde die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette länger als 12 Stunden über die übliche Einnahmezeit hinaus vergessen, ist möglicherweise kein vollständiger Konzeptionsschutz mehr gegeben. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

- Um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken, ist es erforderlich, über einen kontinuierlichen Zeitraum von 7 Tagen weiße wirkstoffhaltige Tabletten einzunehmen.
- Je mehr weiße wirkstoffhaltige Tabletten vergessen werden und je mehr sich dies der Einnahmezeit der 4 gelben Plazebotabletten nähert, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Tag 1–7
Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. In den nächsten 7 Tagen sollte zusätzlich eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Tag 8–17
Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten

werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Vorausgesetzt, dass an den vorangegangenen 7 Tagen, bevor die erste Tablette vergessen wurde, die Tabletten regelmäßig eingenommen wurden, ist keine Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden erforderlich. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte der Anwenderin geraten werden, in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Verhütungsmethoden anzuwenden.

Tag 18–24

In Anbetracht des bevorstehenden Intervalls, in dem die gelben Plazebotabletten eingenommen werden, besteht ein erhöhtes Risiko, dass die Zuverlässigkeit eingeschränkt ist. Jedoch kann durch eine Anpassung des Einnahmeschemas ein verminderter Konzeptionsschutz immer noch verhindert werden. Wird eine der beiden folgenden Optionen angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, vorausgesetzt in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette wurden alle Tabletten korrekt eingenommen. Andernfalls ist die erste der beiden Optionen zu befolgen, außerdem ist in den nächsten 7 Tagen ein zusätzlicher Konzeptionsschutz erforderlich.

1. Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen, bis die weißen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Plazebotabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Es muss sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bis zum Abschnittsende der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Blisterpackung eine Abbruchblutung eintritt, allerdings sind an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, Durchbruch- oder Schmierblutungen möglich.
2. Der Anwenderin kann auch geraten werden, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Sie sollte dann bis zu 4 Tagen, einschließlich der Tage, an denen sie Tabletten vergessen hat, Plazebotabletten aus der letzten Reihe einnehmen und anschließend mit der neuen Blisterpackung fortfahren.

Wenn die Anwenderin vergessen hat Tabletten einzunehmen und während der nachfolgenden Phase mit den Plazebotabletten keine Abbruchblutung bekommt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Gelbe Plazebotabletten vergessen

Der Konzeptionsschutz ist nicht eingeschränkt. Die gelben Tabletten aus der letzten (4.) Reihe der Blisterpackung können vernachlässigt werden. Die vergessenen Tabletten sollten jedoch verworfen werden, um eine unbeabsichtigte Verlängerung der Plazebophase zu vermeiden.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Resorption der Wirkstoffe möglicherweise unvollständig sein. Es sind dann zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen zu treffen. Bei Erbrechen innerhalb von 3–4 Stunden nach Einnahme einer weißen Tablette sollte so bald wie möglich eine neue Tablette eingenommen werden. Falls möglich sollte die neue Tablette innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit eingenommen werden. Vergehen mehr als 12 Stunden, sind die Hinweise zu vergessenen Tabletten anzuwenden, wie im Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ beschrieben. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss/müssen die zusätzliche(n) weiße(n) Tablette(n) einer weiteren Packung entnommen werden.

Verschiebung oder Verzögerung der Monatsblutung

Um die Monatsblutung zu verzögern, sollte die Anwenderin die Einnahme der gelben Tabletten aus der aktuellen Packung vernachlässigen und mit einer weiteren Blisterpackung von Zoely fortfahren. Die Monatsblutung kann, solange wie gewünscht, bis zum Ende der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung hinausgezögert werden. Die regelmäßige Einnahme von Zoely wird dann nach Einnahme der gelben Plazebotabletten aus der zweiten Packung fortgesetzt. Wird die Monatsblutung verzögert, können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten.

Um die Monatsblutung auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als es die Anwenderin durch ihr aktuelles Einnahmeschema gewohnt ist, kann man ihr empfehlen, die bevorstehende Phase mit gelben Plazebotabletten um maximal 4 Tage zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto höher das Risiko, dass keine Abbruchblutung eintritt. Während der Einnahme der folgenden Packung können jedoch Durchbruch- und Schmierblutungen (wie bei einer Verzögerung der Monatsblutung) auftreten.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Da für 17β-Estradiol-haltige KHK noch keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden die Gegenanzeigen für Ethinylestradiol-haltige KHK auch für die Anwendung von Zoely als anwendbar erachtet. Sollte eine der folgenden Bedingungen erstmalig während der Anwendung von Zoely eintreten, so muss das Arzneimittel unverzüglich abgesetzt werden.

- Vorliegen oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende (unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder vorausgegangene VTE (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [PE])
  - Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operation mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für venöse Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende arterielle Thromboembolie, vorausgegangene arterielle Thromboembolie (z. B. Myokardinfarkt) oder Prodromalstadium einer arteriellen Thromboembolie (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, vorausgegangener Schlaganfall oder Prodromalstadium eines Schlaganfalls (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA])
  - Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - Vorausgegangene Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
  - Hohes Risiko für arterielle Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Symptomen einer Gefäßerkrankung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis in Verbindung mit schwerer Hypertriglyzeridämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Liegt eine der nachstehend aufgeführten Erkrankungen bzw. einer der nachstehend aufgeführten Risikofaktoren vor, muss die Eignung von Zoely mit der Frau besprochen werden.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder eines dieser Risikofaktoren ist der Frau anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Zoely beendet werden sollte. Alle nachfolgend aufgeführten Daten basieren auf epidemiologischen Daten, erhoben mit KHK, die Ethinylestradiol enthalten. Zoely enthält 17β-Estradiol. Da für KHK, die Estradiol enthalten, bisher keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden diese Warnhinweise für die Anwendung von Zoely als anwendbar erachtet.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

- Die Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK) ist im Vergleich zur Nichtanwendung mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolie (VTE) verbunden. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit Zoely im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit geringerem Risiko aussieht. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko zählt, darf nur nach einer Besprechung mit der Frau getroffen werden, bei der sichergestellt wird, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE mit einem KHK, den Einfluss ihrer bestehenden Risikofaktoren auf dieses Risiko, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es liegen zudem Hinweise vor, nach denen das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer mindestens 4-wöchigen Unterbrechung wieder aufgenommen wird.**
- Von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden jedes Jahr ungefähr 2 eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch je nach den zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend größer sein (siehe unten).
- Epidemiologische Studien an Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass jedes Jahr bei 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.
- Es wird geschätzt, dass von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, jedes Jahr ungefähr 6[1] eine VTE erleiden.
- Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko für eine VTE mit Nomegestrolacetat-haltigen KHK in Kombination mit Estradiol im Vergleich zum Risiko mit niedrig dosierten Levonorgestrel-haltigen KHK aussieht.
- Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die Anzahl, die bei Frauen während der Schwangerschaft oder nach der Geburt zu erwarten ist.
- VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.
- Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK von einer Thrombose berichtet, die in einem anderen Blutgefäß wie z. B. Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina auftrat.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren deutlich ansteigen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle oben).

Zoely ist kontraindiziert bei Frauen mit mehreren Risikofaktoren, die zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss das Gesamtrisiko für eine VTE betrachtet werden. Bei einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren.
Längere Immobilisierung, größere Operation, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen wird geraten, die Anwendung der Pille (bei einer elektiven Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Wiederherstellung der Beweglichkeit wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Wurde Zoely nicht rechtzeitig abgesetzt, muss eine antithrombotische Therapie erwogen werden.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. vor dem Alter von 50 Jahren).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Facharzt zu überweisen, bevor eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung eines KHK getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronische entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

- Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.
- Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen sind die Frauen anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe aufzusuchen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK einnehmen.

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

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird;
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder verfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (PE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnelles Atmen;
- plötzliches Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

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

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

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK ist bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen, erhöht (siehe Tabelle auf Seite 4). Zoely ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE, die zu einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose führen, aufweisen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren über-

[1] Mittelwert des Bereichs von 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

steigt – in diesem Fall muss das Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen sind die Frauen anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe aufzusuchen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK einnehmen.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliche Gefühllosigkeit oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, die auf einer Körperseite besonders ausgeprägt ist;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tumore

- In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieser Befund beeinflussenden Effekten des Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuschreiben ist. Für die Anwendung von Zoely liegen keine epidemiologischen Studien zum Zervixkarzinom-Risiko vor.
- Bei Anwendung hoch dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) besteht ein verringertes Risiko für ein Endometriumkarzinom oder ein Ovarialkarzinom. Ob dies auch für KOK zutrifft, die 17β-Estradiol enthalten, bleibt zu beweisen.
- Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die jemals ein KOK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen von KOK, den biologischen Wirkungen von KOK oder einer Kombination beider Faktoren liegen.
- In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

Sonstige Erkrankungen

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Anwendung von KOK möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
- Obwohl unter der Anwendung von KOK bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und klinisch manifester Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von KOK zu einer anhaltenden, klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung, sollte der Arzt vorsichtshalber vorübergehend einen Einnahmestopp verordnen und eine antihypertensive Behandlung einleiten. Die neuerliche Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von KOK berichtet, doch lassen die verfügbaren Daten keine kausalen Schlüsse zu: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.
- Obwohl KOK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die KOK einnehmen, besonders während der ersten

Monate der Anwendung sorgfältig überwacht werden.
- Verschlimmerung einer Depression, eines Morbus Crohn und einer Colitis ulcerosa sind in Zusammenhang mit der Anwendung von KOK gebracht worden.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Zoely muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen werden und es muss eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4). Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen einschließlich des Risikos von Zoely im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und die Verhaltensweise bei einer vermuteten Thrombose hinzuweisen.

Die Frau ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen muss den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein z. B. bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Zykluskontrolle

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll. Nach dieser Anpassungsphase bewegte sich der Prozentsatz der Frauen, die Zoely anwenden und bei denen Blutungen während des Zyklus auftreten, in einem Bereich von 15 – 20 %.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nichthormonell bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft angezeigt. Ggf. ist eine Kürettage erforderlich.

Bei Frauen, die Zoely anwenden, dauern die Abbruchblutungen im Durchschnitt 3 – 4 Tage. Bei Anwenderinnen von Zoely kann die Abbruchblutung auch ausbleiben, obwohl keine Schwangerschaft besteht. In klinischen Studien lag das Ausbleiben einer Abbruchblutung in den Zyklen 1 – 12 in einem Bereich von 18 % bis 32 %. In solchen Fällen war das Ausbleiben der Abbruchblutung nicht mit einem häufigeren Auftreten von Durchbruch-/Schmierblutungen im folgenden Zyklus assoziiert. 4,6 % der Frauen hatten während der ersten drei Zyklen der Anwendung keine Abbruchblutung und in dieser Subgruppe war die Rate, mit der die Abbruchblutungen in den späteren Zyklen ausblieben hoch und lag bei 76 % bis 87 % der Frauen. Bei 28 % der Frauen blieb die Abbruchblutung mindestens einmal in den Zyklen 2, 3 und 4 aus, verbunden mit einer höheren Rate ausbleibender Abbruchblutungen in den späteren Zyklen der Anwendung von 51 % bis 62 %.

Bleibt die Abbruchblutung aus und wurde Zoely entsprechend den in Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet, so ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde Zoely jedoch nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Abbruchblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von Zoely eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Es ist unbekannt, ob die Menge an Estradiol in Zoely ausreicht, um adäquate Spiegel von Estradiol bei Jugendlichen aufrecht zu erhalten, insbesondere zum Aufbau der Knochendichte (siehe Abschnitt 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Zoely

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und Arzneimitteln, die Enzyme induzieren, können zu Durchbruchblutungen und sogar zu kontrazeptivem Versagen führen.

Beispiele für Wirkstoffe, die Leberenzyme induzieren und dadurch die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen, sind: Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin und Arzneimittel oder pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten und, in geringerem Maße, Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat und Griseofulvin. Auch HIV-Protease-Inhibitoren mit einem induzierenden Potential (z. B. Ritonavir und Nelfinavir) und Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin und Efavirenz) können den Leberstoffwechsel beeinflussen.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren, sollte während der Anwendung derartiger Begleitmedikation und die darauf folgenden 28 Tage eine Barrieremethode angewendet werden. Bei Langzeitanwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren, sollte ein anderer Konzeptionsschutz in Betracht gezogen werden.

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Zoely durchgeführt. Es wurden jedoch zwei Studien mit Rifampicin bzw. Ketoconazol und einer höher dosierten Nomegestrolacetat-Estradiol-Kombination (Nomegestrolacetat 3,75 mg + 1,5 mg Estradiol) bei postmenopausalen Frauen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin erniedrigt die $AUC_{0-\infty}$ von Nomegestrolacetat um 95 % und erhöht die $AUC_{0-\infty}$ von Estradiol um 25 %. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg Einmalgabe) verändert den Metabolismus von Estradiol nicht, dagegen wurden ein Anstieg der Spitzenkonzentration (85 %) und eine Zunahme der $AUC_{0-\infty}$ (115 %) von Nomegestrolacetat ohne klinische Relevanz beobachtet. Ähnliche Schlussfolgerungen werden bei gebärfähigen Frauen erwartet.

Einfluss von Zoely auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneimittel beeinflussen. Besonders zu beachten sind Wechselwirkungen mit Lamotrigin.

Labortests

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zoely darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Falls unter der Einnahme von Zoely eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme sofort beendet werden. In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Säuglingen, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK, die Ethinylestradiol enthielten, angewendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme in der Frühschwangerschaft von KOK, die Ethinylestradiol enthielten.

Klinische Daten, die aus einer limitierten Anzahl ausgetragener Schwangerschaften erhoben wurden, zeigten keine negative Auswirkung von Zoely auf den Fötus oder das Neugeborene.

In Tierstudien konnte eine Reproduktionstoxizität der Kombination aus Nomegestrolacetat/Estradiol beobachtet werden (präklinische Daten zur Sicherheit siehe Abschnitt 5.3).
Das erhöhte Risiko einer VTE während der Zeit nach einer Geburt muss in Betracht

gezogen werden, wenn mit der Anwendung von Zoely erneut begonnen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Mit der Muttermilch können geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metabolite ausgeschieden werden, es gibt jedoch keinen Beleg dafür, dass dies die Gesundheit des Säuglings nachteilig beeinflusst.

Das Stillen kann durch KOK beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von KOK nicht empfohlen werden, bis die stillende Mutter ihr Kind komplett abgestillt hat. Frauen, die stillen möchten, sollte ein alternativer Konzeptionsschutz vorgeschlagen werden.

Fertilität

Zoely wird zur Schwangerschaftsverhütung angewendet. Informationen bezüglich Wiedereinsetzen der Fertilität siehe Abschnitt 5.1.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mit Zoely durchgeführt. Bei Anwendern von KOK wurde jedoch kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit von Zoely wurde in sechs multizentrischen klinischen Studien, die bis zu einem Jahr dauerten, beurteilt. Insgesamt wurden 3.434 Frauen im Alter von 18–50 Jahren mit 33.828 vollendeten Zyklen rekrutiert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet. Dies wird in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, die während klinischer Studien oder nach Markteinführung als möglicherweise in Zusammenhang mit der Anwendung von Zoely stehend berichtet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000).

Zusätzlich zu den unten genannten Nebenwirkungen wurden bei Anwenderinnen von Zoely Überempfindlichkeitsreaktionen (mit unbekannter Häufigkeit) berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

Systemorganklasse	Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Terminologie[1]			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitzunahme, Flüssigkeitsretention	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen		verminderte Libido, Depression/depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen		gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Migräne		apoplektischer Insult, transitorische ischämische Attacke, Aufmerksamkeitsstörungen
Augenerkrankungen				Kontaktlinsenunverträglichkeit/trockenes Auge
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung	venöse Thromboembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	aufgetriebener Bauch	Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholelithiasis, Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne		Hyperhidrose, Alopezie, Pruritus, trockene Haut, Seborrhö	Chloasma, Hypertrichose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Gefühl der Schwere	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	anormale Abbruchblutung	Metrorrhagie, Menorrhagie, Brustschmerz, Unterbauchschmerz	Hypomenorrhö, Brustschwellung, Galaktorrhö, Uterusspasmen, prämenstruelles Syndrom, Knoten in der Brust, Dyspareunie, vulvovaginale Trockenheit	vaginale Geruchsbildung, vulvovaginale Beschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Reizbarkeit, Ödeme	Hunger
Untersuchungen		Gewichtszunahme	erhöhte Leberenzyme	

[1] In der Tabelle ist der am ehesten zutreffende MedDRA-Begriff zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Erkrankungsbilder sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mehrfachdosen bis zu einer fünffachen Tagesdosis von Zoely und Einzeldosen bis zu einer 40fachen Tagesdosis von Nomegestrolacetat allein konnten ohne Sicherheitsbedenken angewendet werden. Auf Basis der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva könnten folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA14.

Nomegestrolacetat ist ein höchst selektives Gestagen, das vom natürlich vorkommenden Steroidhormon Progesteron abgeleitet ist. Nomegestrolacetat hat eine starke Affinität zum menschlichen Progesteron-Rezeptor und eine antigonadotropine Wirkung, eine Progesteronrezeptor-vermittelte antiestrogene Wirkung, eine moderate antiandrogene Wirkung und weist keinerlei estrogene, androgene, glukokortikoide oder mineralokortikoide Wirkung auf.

Das in Zoely enthaltene Estrogen ist 17β-Estradiol, ein natürliches Estrogen, das mit dem endogenen humanen 17β-Estradiol identisch ist.

Die kontrazeptive Wirkung von Zoely beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und die Veränderung des zervikalen Sekrets als die wichtigsten anzusehen sind.

In zwei randomisierten, unverblindeten, vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurden mehr als 3.200 Frauen über einen Zeitraum von bis zu 13 aufeinander folgenden Zyklen mit Zoely und mehr als 1.000 Frauen mit Drospirenon 3 mg – Ethinylestradiol 30 µg (Therapieschema 21/7) behandelt.
In der Zoely Gruppe wurde von 15,4 % der Frauen Akne berichtet (versus 7,9 % in der Vergleichsgruppe), Gewichtszunahme wurde von 8,6 % der Frauen berichtet (versus 5,7 % in der Vergleichsgruppe) und anormale Abbruchblutung (überwiegend Ausbleiben der Abbruchblutung) wurde von 10,5 % der Frauen berichtet (versus 0,5 % in der Vergleichsgruppe).

In der in der Europäischen Union mit Zoely durchgeführten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl-Indices in der Altersgruppe von 18 – 35 Jahre errechnet:

Methodenversagen:
0,40 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 1,03)

Methodenversagen und Anwendungsfehler:
0,38 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 0,97)

In der in den Vereinigten Staaten mit Zoely durchgeführten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl-Indices in der Altersgruppe von 18 – 35 Jahre errechnet:

Methodenversagen:
1,22 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,18)

Methodenversagen und Anwendungsfehler:
1,16 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,08)

In einer randomisierten, unverblindeten klinischen Studie wurden 32 Frauen über 6 Zyklen mit Zoely behandelt.
Bei 79 % der Frauen wurde das Einsetzen der Ovulation während der ersten 28 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme beobachtet.

Die histologische Untersuchung des Endometriums bei einer Untergruppe der Frauen (n = 32) in einer klinischen Studie nach 13 Behandlungszyklen ergab keine abnormalen Befunde.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren. Verfügbare Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nomegestrolacetat

Resorption
Oral angewendetes Nomegestrolacetat wird rasch resorbiert.
Maximale Nomegestrolacetat-Plasmakonzentrationen von circa 7 ng/ml werden 2 h nach Einmalgabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Nomegestrolacetat nach Einmalgabe beträgt 63 %. Die Aufnahme von Nahrungsmitteln zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Nomegestrolacetat.

Verteilung
Nomegestrolacetat ist weitgehend an Albumin gebunden (97 – 98 %), es bindet sich jedoch nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) oder das kortikoidbindende Globulin (CBG). Das scheinbare Verteilungsvolumen von Nomegestrolacetat im *Steady State* beträgt 1.645 ± 576 l.

Biotransformation
Nomegestrolacetat wird durch Zytochrom-P-450-Leberenzyme, hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP3A5, vermutlich unter Mitwirkung von CYP2C19 und CYP2C8, in verschiedene inaktive hydroxylierte Metaboliten metabolisiert. Nomegestrolacetat und seine hydroxylierten Metaboliten werden in einem extensiven Phase-2-Metabolismus zu Glukuroniden und Sulfaten konjugiert. Die scheinbare *Clearance* im *Steady State* beträgt 26 l/h.

Elimination
Die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im *Steady State* beträgt 46 h (in einem Bereich von 28 – 83 h). Die Eliminations-Halbwertszeit der Metaboliten wurde nicht bestimmt.
Nomegestrolacetat wird mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden. Ungefähr 80 % der Dosis wird innerhalb von 4 Tagen mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden. Die Ausscheidung von Nomegestrolacetat war nach 10 Tagen beinahe vollständig, und es wurde mehr mit den Fäzes als mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität
Es wurde beobachtet, dass die Linearität der Dosis in einem Bereich von 0,625 – 5 mg liegt (bewertet bei fertilen und postmenopausalen Frauen).

Steady-State-Bedingungen
Die Pharmakokinetik von Nomegestrolacetat wird nicht vom SHBG beeinflusst.
Der *Steady State* wird nach 5 Tagen erreicht. Maximale Nomegestrolacetat-Plasmakonzentrationen von ungefähr 12 ng/ml werden 1,5 h nach Applikation erreicht. Die durchschnittlichen *Steady-State*-Plasmakonzentrationen betragen 4 ng/ml.

Arzneimittel-Wechselwirkungen
Nomegestrolacetat verursacht *in vitro* keine nennenswerte Induktion oder Inhibition irgendeines Zytochrom-P450-Enzyms und entfaltet keine klinisch relevante Wechselwirkung mit dem P-gp-Transporter.

Estradiol

Resorption
Estradiol unterliegt nach oraler Verabreichung einem ausgeprägten *First-pass*-Effekt. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 1 %. Die Aufnahme von Nahrungsmitteln zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Estradiol.

Verteilung
Die Verteilung des exogenen und endogenen Estradiols ist ähnlich. Estrogene haben ein großes Verteilungsvolumen im Körper und werden im Allgemeinen in höheren Konzentrationen in den Zielorganen der Sexualhormone gefunden. Estradiol zirkuliert im Blut gebunden an SHBG (37 %) und an Albumin (61 %), wobei nur ungefähr 1 – 2 % in ungebundener Form vorliegt.

Biotransformation
Orales exogenes Estradiol wird weitgehend metabolisiert. Der Metabolismus von exogenem und endogenem Estradiol ist ähnlich. Estradiol wird rasch im Darm und in der Leber in verschiedene Metabolite transformiert, hauptsächlich in Estron, die anschließend konjugiert werden und den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen. Zwischen Estradiol, Estron und dem Estron-Sulfat besteht auf Grund der verschiedenen Enzymaktivitäten, einschließlich der Estradiol-Dehydrogenasen, Sulfotransferasen und der Aryl-Sulfatasen ein dynamisches Fließgleichgewicht. Oxidation von Estron und Estradiol involvieren Zytochrom-P450-Enzyme, hauptsächlich CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatisch), CYP3A4, CYP3A5, und CYP1B1 und CYP2C9.

Elimination
Estradiol wird rasch aus dem Kreislauf eliminiert. Auf Grund der Metabolisierung und dem enterohepatischen Kreislauf besteht ein großer zirkulierender Pool aus Estrogen-Sulfaten und Glukuroniden. Dies führt zu einer höchst variablen, Ausgangswert-korrigierten Eliminations-Halbwertszeit von Estradiol, die auf 3,6 ± 1,5 h nach intravenöser Verabreichung kalkuliert wird.

Zoely® 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

Steady-State-Bedingungen
Maximale Serumkonzentrationen von Estradiol betragen circa 90 pg/ml und werden innerhalb von 6 h nach Applikation erreicht. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen betragen 50 pg/ml und diese Estradiol-Spiegel entsprechen denen in der frühen und der späten Phase des weiblichen Menstruationszyklus.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nomegestrolacetat (Primärziel) nach oraler Einmalgabe von Zoely waren bei gesunden weiblichen Jugendlichen nach der Menarche und bei erwachsenen Probandinnen ähnlich. Jedoch war nach der oralen Einmalgabe die Exposition gegenüber der Estradiol-Komponente (Sekundärziel) bei Jugendlichen um 36 % niedriger als bei erwachsenen Probandinnen. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt.

Auswirkung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Zoely zu untersuchen.

Auswirkung bei eingeschränkter Leberfunktion
Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Zoely zu untersuchen. Bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion könnten Steroidhormone jedoch schlecht metabolisiert werden.

Ethnische Gruppen
Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um Unterschiede der Pharmakokinetik in den ethnischen Gruppen zu untersuchen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Estradiol, Nomegestrolacetat oder deren Kombination zeigten die zu erwartenden estrogenen und gestagenen Effekte.
Die mit der Kombination durchgeführten Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten eine Fetotoxizität, die der Estradiol-Exposition entspricht.
Mit der Kombination wurden keine Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential durchgeführt. Nomegestrolacetat ist nicht genotoxisch.
Es muss jedoch bedacht werden, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten und gelbe Plazebo-Filmtabletten)
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Crospovidon (E 1201)
Talkum (E 553b)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 572)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum (E 553b)

Filmüberzug (gelbe Plazebo-Filmtabletten)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 28 Filmtabletten (24 weiße Filmtabletten und 4 gelbe Filmtabletten).
Packungsgrößen: 28, 84, 168 und 364 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

KOK in Tablettenform (einschließlich Zoely Tabletten), die nicht mehr benötigt werden, sollten nicht im Abwasser oder der öffentlichen Kanalisation entsorgt werden. Die hormonell aktiven Bestandteile in den Tabletten können in der aquatischen Umwelt schädigende Wirkungen entfalten. Die Tabletten sollten zur Apotheke zurückgebracht oder auf einem anderen sicheren, den nationalen Anforderungen entsprechenden Weg entsorgt werden. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/11/690/001
EU/1/11/690/002
EU/1/11/690/003
EU/1/11/690/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
27. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

MSD
MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

FACH-9000065-0004

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt