

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Białe tabletki powlekane zawierające substancje czynne: Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg nomegestrolu octanu i 1,5 mg estradiolu (w postaci półwodnej).

Żółte tabletki powlekane placebo: Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda biała tabletka powlekana zawierająca substancje czynne zawiera 57,71 mg laktozy jednowodnej.

Każda żółta tabletka powlekana placebo zawiera 61,76 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Tabletki powlekane zawierające substancje czynne: białe, okrągłe i oznaczone symbolem „ne” po każdej stronie.

Tabletki powlekane placebo: żółte, okrągłe i oznaczone symbolem „p” po każdej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Zoely powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Zoely, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy przyjmować 1 tabletkę na dobę przez kolejnych 28 dni. Każde opakowanie zaczyna się od 24 białych tabletek zawierających substancje czynne, po których następują 4 żółte tabletki placebo. Kolejne opakowanie należy rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu poprzedniego opakowania, nie robiąc żadnej przerwy w codziennym przyjmowaniu tabletek, bez względu na to, czy wystąpiło krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia zazwyczaj rozpoczyna się w 2. lub 3. dniu od przyjęcia ostatniej białej tabletki i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem kolejnego opakowania. Patrz punkt 4.4 „Kontrola cyklu miesięczkowego”.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Chociaż nie są dostępne dane uzyskane od pacjentek chorych na niewydolność nerek, to prawdopodobieństwo wpływu niewydolności nerek na wydalanie octanu nomegestrolu oraz estradiolu jest niewielkie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych u pacjentek z niewydolnością wątroby. Ponieważ metabolizm hormonów steroidowych może być zaburzony u pacjentek z ciężkimi chorobami wątroby, stosowanie produktu Zoely u takich kobiet nie jest wskazane, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do normy (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Jak stosować produkt Zoely

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze, niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać, w razie potrzeby popijając niewielką ilością wody, zgodnie z kolejnością podaną na blisterze. W opakowaniu znajdują się naklejki z oznaczeniem siedmiu dni tygodnia. Kobiety powinny wybrać naklejkę z oznaczeniem dnia, w którym rozpoczęły przyjmowanie tabletek, i nakleić ją na blister.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu Zoely

Brak antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Zmiana z innego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (COC, ang. combined oral contraceptive), pierścienia dopochwowego lub plastra przezskórnego

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu Zoely w pierwszym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie później niż w pierwszym dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub placebo w ramach poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku kobiet stosujących pierścień dopochwowy lub plaster przezskórny należy rozpocząć przyjmowanie produktu Zoely w dniu usunięcia pierścienia lub plastra, jednak nie później niż w terminie, w którym wymagane byłoby założenie kolejnego pierścienia lub plastra.

Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, implant, iniekcja) lub wewnątrzmacicznego systemu hormonalnego (IUS, ang. Intra Uterine System)

Stosowanie produktu Zoely zamiast minitabletki można rozpocząć w dowolnym dniu cyklu. W przypadku stosowania implantu lub wewnątrzmacicznego systemu hormonalnego, przyjmowanie produktu Zoely można rozpocząć w dniu jego usunięcia. W przypadku iniekcji, przyjmowanie produktu Zoely należy rozpocząć w dniu następnego zaplanowanego wstrzyknięcia. We wszystkich tych przypadkach przez pierwsze 7 dni stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne, należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie produktu można rozpocząć natychmiast. Nie trzeba jednocześnie stosować dodatkowych metod antykoncepcji.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować pacjentkę, że przyjmowanie tabletek należy rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku gdyby pacjentka zaczęła stosować produkt w okresie późniejszym, należy zalecić jej, przez pierwsze 7 dni stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne, stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji. Gdyby jednak przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego doszło do stosunku płciowego, należy wykluczyć ciążę albo pacjentka powinna poczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia dawki

Poniższe zalecenia dotyczą wyłącznie pominięcia zastosowania białych tabletek zawierających substancje czynne:

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki zawierającej substancje czynne upłynęło mniej niż 24 godziny, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki zawierającej substancje czynne upłynęło więcej niż 24 godziny, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W przypadku pominięcia zastosowania tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

- odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne.
- im więcej pominięto białych tabletek zawierających substancje czynne i im bliżej okresu stosowania 4 żółtych tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Dzień 1-7

Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przez następne 7 dni należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji np. prezerwatywę. Istnieje ryzyko zajścia w ciążę w przypadku utrzymywania stosunków płciowych w tygodniu poprzedzającym pominięcie tabletki.

Dzień 8-17

Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, to stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane. Jednakże, jeśli pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż 1 tabletkę, należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji przez 7 dni.

Dzień 18-24

Ze względu na bliskość fazy przyjmowania tabletek placebo, gwałtownie wzrasta ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji. Można zapobiec zmniejszonej skuteczności antykoncepcji poprzez odpowiednią zmianę schematu przyjmowania tabletek. Istnieją dwa schematy przyjmowania tabletek, opisane poniżej, bez konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, które można zastosować pod warunkiem, że pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. Jeżeli pacjentka nie przyjmowała tabletek przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, należy doradzić pacjentce postępowanie zgodne ze wskazówkami zawartymi w punkcie 1. oraz zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez kolejnych 7 dni.

- 1 Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki zawierające substancje czynne należy przyjmować o zwykłej porze do czasu ich wykorzystania. 4 tabletki placebo z ostatniego rzędu należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra. Krwawienie z odstawienia może wystąpić dopiero po zakończeniu przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania, jednakże w trakcie przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub krwawienie w środku cyklu.

2. Można zaprzestać przyjmowania pozostałych tabletek zawierających substancje czynne z blistera. Następnie należy przyjmować tabletki placebo z ostatniego rzędu do 4 dni, wliczając w to również dni, w których pominięto przyjęcie tabletek i następnie rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego blistera.

W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek i braku krwawienia z odstawienia w fazie przyjmowania tabletek placebo, należy rozważyć możliwość, że kobieta jest w ciąży.

Pominięcie zastosowania żółtych tabletek placebo

Skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Można pominąć przyjmowanie żółtych tabletek z ostatniego (czwartego) rzędu blistera. Jednakże pominięte tabletki należy wyrzucić w celu uniknięcia nieumyślnego przedłużenia okresu przyjmowania tabletek placebo.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty lub biegunka), wchłanianie substancji czynnych może nie być całkowite i należy wówczas stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu białej tabletki wystąpią wymioty, tabletkę należy uznać jako pominiętą i przyjąć nową tabletkę tak szybko jak to możliwe. Nową tabletkę należy w miarę możliwości przyjąć w ciągu 24 godzin od zwykłej pory przyjmowania tabletek. Następną tabletkę należy wówczas przyjąć o zwykłej porze. Jeśli upłynie więcej niż 24 godziny od przyjęcia ostatniej tabletki, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletek, przedstawionymi w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia dawki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać normalnego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) białą(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania.

Jak zmienić dzień krwawienia lub opóźnić wystąpienie krwawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu Zoely, pomijając stosowanie żółtych tabletek placebo z bieżącego opakowania. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby, nawet do zakończenia przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. Następnie, po przyjęciu żółtych tabletek placebo z drugiego opakowania, należy wznowić regularne przyjmowanie produktu Zoely. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, można skrócić okres przyjmowania żółtych tabletek placebo maksymalnie o 4 dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i, że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały krwawienia międzymiesiączkowe oraz plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w przypadku obecności wymienionych niżej czynników. Ponieważ nie są jeszcze dostępne dane epidemiologiczne dotyczące złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających 17 β -estradiol, to uważa się, że przeciwwskazania dotyczące złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol odnoszą się również do stosowania produktu Zoely. Jeżeli jakkolwiek z podanych objawów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania produktu Zoely, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Występowanie lub ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)
 - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – występująca obecnie (leczona lekami przeciwzakrzepowymi) lub w przeszłości (np. zakrzepica żył głębokich [ZZG] albo zatorowość płucna [ZP]).

- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, na przykład oporność na aktywowane białko C (w tym obecność czynnika V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
- Poważna operacja z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
- Wysokie ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wyniku obecności licznych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (TChZZ)
 - Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa – występująca obecnie lub w przeszłości (np. zawał mięśnia sercowego) albo obecność objawów zwiastujących chorobę (np. dusznica bolesna).
 - Choroba naczyń mózgowych – występujący obecnie lub w przeszłości udar mózgu albo obecność objawów zwiastujących chorobę (np. przemijający napad niedokrwienia mózgu - TIA, ang. transient ischaemic attack).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, na przykład hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
 - Wysokie ryzyko rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w wyniku obecności licznych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) albo jednego poważnego czynnika ryzyka, takiego jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi;
 - ciężkie nadciśnienie;
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości, jeśli współwystępuje z ciężką hipertriglicerydemią.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby dopóty, dopóki wskaźniki czynności wątroby nie powrócą do normy.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych).
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienia z pochwy o nieznanym etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeżeli występują podane poniżej objawy lub czynniki ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Zoely. W przypadkach nasilenia lub wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek z czynników ryzyka, pacjentce należy zalecić, aby poinformowała o tym lekarza, który zdecyduje czy powinna przerwać przyjmowanie produktu Zoely. Dane prezentowane poniżej oparte są na wynikach badań epidemiologicznych dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol. Produkt Zoely zawiera 17β-estradiol. Ponieważ nie są jeszcze dostępne dane epidemiologiczne dotyczące złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol, to uważa się, że ostrzeżenia te dotyczą również stosowania produktu Zoely.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

- U kobiet przyjmujących jakiekolwiek złożone hormonalne środki antykoncepcyjne ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest większe niż u osób, które takiej antykoncepcji nie stosują. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretysteron związane jest z najmniejszym ryzykiem ŻChZZ. Dotychczas nie ustalono, jak duże ryzyko wiąże się z przyjmowaniem produktu**

lecniczego Zoely w porównaniu z produktami o mniejszym ryzyku. Decyzja dotycząca stosowania jakiegokolwiek produktu innego niż te, w przypadku których ryzyko ŻChZZ uznano za najmniejsze, powinna być podejmowana wyłącznie po uświadomieniu pacjentce jakie ryzyko ŻChZZ wiąże się z przyjmowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i w jaki sposób stwierdzone u niej czynniki ryzyka wpływają na to zagrożenie oraz poinformowaniu jej, że ryzyko rozwoju ŻChZZ jest największe w pierwszym roku stosowania antykoncepcji. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się w przypadku wznowienia przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych po przerwie trwającej co najmniej 4 tygodnie.

- U około 2 na 10 000 kobiet, które nie są w ciąży i nie przyjmują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w ciągu jednego roku dojdzie do rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. U poszczególnych kobiet ryzyko to może być jednak znacznie większe, w zależności od występujących u nich czynników ryzyka (patrz niżej).
- Badania epidemiologiczne wykazały, że u 6 do 12 na 10 000 kobiet przyjmujących niskodawkowe złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (< 50 µg etynyloestradiolu) w ciągu jednego roku rozwinie się ŻChZZ.
- Szacuje się, że ŻChZZ rozwinie się w ciągu jednego roku u około 6¹ na 10 000 kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.
- Dotychczas nie ustalono, jak duże ryzyko rozwoju ŻChZZ wiąże się z przyjmowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających octan nomegestrolu i estradiol w porównaniu ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających małą dawkę lewonorgestrelu.
- Liczba stwierdzonych rocznie przypadków ŻChZZ związanych z przyjmowaniem niskodawkowych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest mniejsza niż przewidywana w przypadku kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.
- ŻChZZ może spowodować śmierć w 1-2% przypadków.
- W bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, występowała również zakrzepica w innych naczyniach żylnych i tętniczych, np. wątroby, krezki, nerek lub siatkówki.

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, zwłaszcza gdy jest ich wiele (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Zoely jest przeciwwskazane u kobiet z licznymi czynnikami ryzyka, które wiążą się z dużym ryzykiem zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety stwierdza się więcej niż jeden czynnik ryzyka, zagrożenie może być większe w porównaniu z tym, które wynikałoby z sumy poszczególnych czynników – w takim przypadku należy wziąć pod uwagę całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeżeli stosunek korzyści do ryzyka uznany zostanie za niepomysłny, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] przekraczający 30 kg/m ²)	Ryzyko zwiększa się znacząco wraz ze wzrostem wartości BMI. Należy to uwzględnić zwłaszcza w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka.

¹ Mediana wynosząca 5-7 przypadków na 10 000 „kobieto-lat” – na podstawie ryzyka względnego ustalonego dla osób przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel w porównaniu z ryzykiem u osób niestosujących antykoncepcji, które określono jako wartość mieszczącą się w zakresie od 2,3 do 3,6

Czynnik ryzyka	Uwagi
Długotrwałe unieruchomienie, poważna operacja, wszelkie operacje kończyn dolnych lub narządów miednicy, operacje neurochirurgiczne albo poważny uraz. Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem trwająca dłużej niż 4 godziny, również może być czynnikiem ryzyka rozwoju ŻChZZ, zwłaszcza u kobiet z innymi czynnikami ryzyka	W takiej sytuacji zaleca się przerwanie przyjmowania tabletek (w przypadku planowej operacji co najmniej 4 tygodnie przed zabiegiem) i wznowienie ich stosowania nie wcześniej niż po 2 tygodniach od ponownego uruchomienia. Żeby uniknąć niepożądaney ciąży, należy stosować inną metodę antykoncepcji. Jeśli produktu leczniczego Zoely nie odstawiono zawniasu, należy rozważyć włączenie leków przeciwwzakrzepowych.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców, zwłaszcza w stosunkowo młodym wieku, np. przed ukończeniem 50. roku życia)	W przypadku podejrzenia skłonności dziedzicznych, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych pacjentkę należy skierować na konsultację specjalistyczną.
Inne schorzenia związane z występowaniem ŻChZZ	Choroba nowotworowa, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Postępujący wiek	Zwłaszcza powyżej 35 lat

- Nie ustalono wspólnego stanowiska w sprawie potencjalnego związku żylaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych z występowaniem lub progresją zakrzepicy żylnej.
- Należy uwzględnić zwiększenie ryzyka rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży, a zwłaszcza w okresie 6 tygodni po porodzie (informacje dotyczące „Ciąży i laktacji” patrz punkt 4.6).

Objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna)

Należy zalecić pacjentce, aby w przypadku wystąpienia objawów natychmiast zgłosiła się do lekarza i poinformowała fachowy personel medyczny o przyjmowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Do objawów zakrzepicy żył głębokich można zaliczyć:

- obrzęk jednej nogi i (lub) stopy albo obrzęk zlokalizowany wzdłuż przebiegu naczynia żylnego kończyny dolnej;
- ból lub tkliwość kończyny dolnej, które mogą być odczuwane tylko w pozycji stojącej lub podczas chodzenia;
- zwiększona temperatura chorej kończyny dolnej; zaczerwienienie lub zmiana zabarwienia skóry kończyny.

Do objawów zatorowości płucnej można zaliczyć:

- nagłe wystąpienie duszności lub zwiększenie częstości oddychania z niewyjaśnionych przyczyn;
- nagły kaszel, któremu może towarzyszyć krwioplucie;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- silne uczucie zamroczenia lub zawroty głowy;
- nagłe lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. duszność, kaszel) są nieswoiste i mogą być błędnie uznane za objawy schorzeń częściej występujących lub mniej poważnych (np. zakażenia dróg oddechowych). Do innych objawów niedrożności naczyń żylnych można zaliczyć: nagłe wystąpienie bólu, obrzęk i lekkie zasinienie skóry kończyny.

W przypadku niedrożności naczyń ocznych, może dojść do osłabienia ostrości widzenia bez dolegliwości bólowych, które z czasem może się nasilić prowadząc do utraty wzroku. Czasami utrata wzroku może wystąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Badania epidemiologiczne wykazały związek między stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego) lub incydentu naczyniowo-mózgowego (np. przemijający napad niedokrwienia mózgu, udar mózgu). Tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy może zakończyć się śmiercią.

Czynniki ryzyka rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych lub incydentu naczyniowo-mózgowego u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone w przypadku obecności czynników ryzyka (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Zoely jest przeciwwskazane u kobiet z jednym poważnym lub licznymi czynnikami ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, które wiążą się z dużym ryzykiem zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety stwierdza się więcej niż jeden czynnik ryzyka, zagrożenie może być większe w porównaniu z tym, które wynikałoby z sumy ryzyka poszczególnych czynników – w takim przypadku należy wziąć pod uwagę ryzyko całkowite. Jeżeli stosunek korzyści do ryzyka uznany zostanie za niepomyślny, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Postępujący wiek	Zwłaszcza powyżej 35 lat
Palenie	Kobietom, które chcą przyjmować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, należy zalecić zaprzestanie palenia. Kobietom w wieku powyżej 35 lat, które nie zrezygnują z palenia, należy zdecydowanie zalecić stosowanie innej metody antykoncepcji.
Nadciśnienie	
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] przekraczający 30 kg/m ²)	Ryzyko zwiększa się znacząco wraz ze wzrostem wartości BMI. Jest to szczególnie istotne w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców, zwłaszcza w stosunkowo młodym wieku, np. przed ukończeniem 50. roku życia)	W przypadku podejrzenia skłonności dziedzicznych, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych pacjentkę należy skierować na konsultację specjalistyczną.

Czynnik ryzyka	Uwagi
Migrenowe bóle głowy	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (które może być objawem zwiastującym wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może stanowić powód natychmiastowego ich odstawienia.
Inne schorzenia związane z występowaniem niepożądanych incydentów naczyniowych	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawek serca oraz migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia i toczeń rumieniowaty układowy

Objawy tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Należy zalecić pacjentce, aby w przypadku wystąpienia objawów natychmiast zgłosiła się do lekarza i poinformowała fachowy personel medyczny o przyjmowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Do objawów napadu naczyniowo-mózgowego można zaliczyć:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji;
- nagłe pojawienie się dezorientacji, trudności z mówieniem lub rozumieniem mowy;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagły, silny lub długotrwały ból głowy o nieznanym przyczynie;
- utrata przytomności lub omdlenie bez drgawek lub z drgawkami.

Krótkotrwałe utrzymywanie się objawów wskazuje na przemijający napad niedokrwienia mózgu.

Do objawów zawału mięśnia sercowego można zaliczyć:

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisku, przytłaczającego ciężaru, ściskania lub pełności w klatce piersiowej, kończynie górnej lub poniżej mostka;
- ból promieniujący do pleców, żuchwy, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności w jamie brzusznej, uczucie dławienia lub niestrawność;
- poty, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub duszność;
- nagłe lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

- W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy u osób długotrwale stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (> 5 lat). Jednak wiele kontrowersji nadal wywołuje kwestia, do jakiego stopnia wpływ na wielkość tego ryzyka wywierają np. zachowania seksualne lub inne czynniki, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV). Nie są dostępne dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet stosujących produkt Zoely.
- Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych o większej zawartości hormonów (50 µg etynyloestradiolu) występuje zmniejszenie ryzyka raka endometrium i raka jajnika. Nie potwierdzono jeszcze, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających 17β-estradiol.
- Z metaanalizy 54 badań epidemiologicznych wynika, że u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR=1,24) raka piersi. Ryzyko to stopniowo zmniejsza się w czasie 10 lat po zaprzestaniu stosowania antykoncepcji. Ponieważ u kobiet w wieku poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko,

zwiększona liczba rozpoznania raka piersi u kobiet obecnie lub w przeszłości stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną jest stosunkowo niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem wystąpienia raka piersi. Przypadki raka piersi rozpoznane u kobiet, które kiedykolwiek stosowały antykoncepcję hormonalną, są na ogół mniej zaawansowane klinicznie niż przypadki rozpoznane u kobiet nigdy nie stosujących antykoncepcji. Obserwowane zwiększone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznawaniem raka piersi u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną, działaniem biologicznym tej metody antykoncepcji lub obu tych czynników łącznie.

- W rzadkich przypadkach, u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną, występowały łagodne lub rzadziej złośliwe nowotwory wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do krwotoków wewnętrznych zagrażających życiu. Z tego względu u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną, u których występuje ostry ból brzucha, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego, należy w rozpoznaniu różnicowym wziąć pod uwagę ryzyko nowotworu wątroby.

Inne uwarunkowania

- Ryzyko zapalenia trzustki może być większe u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w przypadku stwierdzenia u nich lub członków najbliższej rodziny hipertriglicerydemii.
- Mimo że u wielu kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną odnotowano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego, istotny wzrost ciśnienia jest rzadki. Dokładnie nie ustalono związku między stosowaniem złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej a nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, w razie utrzymywania się istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego wskazane jest wstrzymanie jego stosowania i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Jeśli lekarz uzna to za stosowne, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego za pomocą leków można powrócić do stosowania złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.
- Istnieją doniesienia o wystąpieniu lub progresji następujących zaburzeń w czasie ciąży lub stosowania złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej, jakkolwiek brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających ich związek ze stosowaniem złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej: żółtaczka i(lub) świąd związane z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; tocień rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu spowodowana otosklerozą.
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy takiego obrzęku.
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą stwarzać konieczność odstawienia złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która występowała w czasie ciąży lub poprzedniego stosowania hormonów płciowych, narzuca potrzebę zaprzestania stosowania złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.
- Chociaż złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność obwodową oraz tolerancję glukozy, nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, szczególnie w okresie pierwszych kilku miesięcy.
- Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych a ryzykiem depresji, choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w okresie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
- Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Konsultacja i (lub) badanie lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem przyjmowania produktu Zoely należy zebrać pełny wywiad chorobowy (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i przeprowadzić badanie przedmiotowe biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Istotne jest zwrócenie uwagi pacjentki na informacje o zakrzepicy naczyń żylnych i tętniczych z uwzględnieniem ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Zoely w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawów żylnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, znanych czynników ryzyka oraz wskazówek dotyczących postępowania w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić pacjentce, aby uważnie przeczytała ulotkę dla pacjenta i stosowała się do podanych w niej zaleceń. Częstotliwość i zakres badań należy ustalić na podstawie obowiązującej praktyki i dostosować do każdej pacjentki.

Pacjentkę należy uświadomić, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego podczas przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Kontrola cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego też, ocena wszelkich nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po okresie adaptacji, wynoszącym około 3 cykli. Odsetek kobiet stosujących produkt Zoely, u których występowało krwawienie w trakcie cyklu po tym okresie adaptacji, wynosił od 15 do 20%.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka może obejmować wyłyżeczowanie jamy macicy.

U kobiet przyjmujących produkt Zoely krwawienia z odstawienia utrzymywały się średnio przez 3-4 dni. U kobiet przyjmujących produkt Zoely może nie wystąpić krwawienie z odstawienia, pomimo tego, że nie są one w ciąży. Podczas badań klinicznych częstość braku krwawienia z odstawienia w cyklach 1-12 mieściła się w zakresie od 18% do 32%. W takich przypadkach brak krwawienia z odstawienia nie był związany z większą częstością występowania krwawień międzymiesiączkowych i (lub) plamień w kolejnych cyklach miesięczkowych. U 4,6% kobiet nie występowały krwawienia z odstawienia podczas trzech pierwszych cykli stosowania produktu, a przypadki braku krwawień z odstawienia w kolejnych cyklach były częste w tej podgrupie osób i dotyczyły od 76% do 87% kobiet. U 28% kobiet brak krwawień z odstawienia stwierdzono co najmniej w jednym cyklu w cyklach 2, 3 i 4, a towarzyszyły temu częstsze przypadki braku krwawień z odstawienia w kolejnych cyklach, które dotyczyły 51% do 62% kobiet.

W przypadku braku krwawienia z odstawienia, jeżeli produkt Zoely był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano produktu Zoely zgodnie z zaleceniami lub nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia

z odstawienia, przed kontynuacją stosowania produktu Zoely należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Dzieci i młodzież

Nie wiadomo, czy dawka estradiolu w produkcie Zoely wystarcza do utrzymania stężeń estradiolu u młodzieży na odpowiednim poziomie, zwłaszcza w odniesieniu do przyrostu masy kostnej (patrz punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Zoely

Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a produktami leczniczymi indukującymi enzymy mogą prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego a nawet do obniżenia skuteczności antykoncepcyjnej.

Przykładami substancji czynnych, które indukują enzymy wątrobowe i które prowadzą do podwyższenia klirensu hormonów płciowych są: fenytoina, fenobarbital, prymidon, bosentan, karbamazepina, ryfampicyna i produkty lecznicze lub produkty zawierające dziurawiec zwyczajny oraz w mniejszym stopniu okskarbazepina, topiramat, felbamat i gryzeofulwina. Inhibitory proteazy HIV z potencjałem indukcyjnym (np. rytonawir i nelfinawir) oraz nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina i efawirenz) mogą również wpływać na metabolizm wątrobowy.

W przypadku substancji indukujących enzymy wątrobowe, należy stosować mechaniczną metodę antykoncepcji przez cały okres jednoczesnego przyjmowania tych leków oraz przez 28 dni po zakończeniu ich stosowania. W przypadku długotrwałego stosowania substancji indukujących enzymy wątrobowe należy rozważyć stosowanie innej metody antykoncepcyjnej.

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy lekami z produktem Zoely, ale przeprowadzono dwa badania z ryfampicyną i ketokonazolem podawanymi jednocześnie z większymi dawkami octanu nomegestrolu i estradiolu (3,75 mg octanu nomegestrolu + 1,5 mg estradiolu) u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Równoczesne stosowanie ryfampicyny powoduje zmniejszenie pola $AUC_{0-\infty}$ octanu nomegestrolu o 95% oraz zwiększenie pola $AUC_{0-tlast}$ estradiolu o 25%. Równoczesne stosowanie ketokonazolu (200 mg w jednej dawce) nie powoduje zmian metabolizmu estradiolu, natomiast zwiększa stężenie szczytowe (o 85%) i pole $AUC_{0-\infty}$ (o 115%) octanu nomegestrolu. Zmiany te nie miały jednak znaczenia klinicznego. Podobnych wniosków oczekuje się w przypadku kobiet w okresie rozrodczym.

Wpływ produktu Zoely na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych. Szczególną uwagę należy zwrócić na interakcje z lamotryginą.

Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek (nośnikowych) w osoczu np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz poszczególnych frakcji lipidów i lipoprotein, parametrów metabolizmu węglowodanów, wskaźników układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany te zwykle pozostają w granicach norm laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Zoely nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Zoely, należy przerwać jego stosowanie. W większości badań epidemiologicznych nie wykazano zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci, których matki przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol, ani działania teratogennego, jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol nieumyślnie przyjmowano we wczesnym okresie ciąży.

Dane kliniczne pochodzące z ograniczonej liczby zastosowań produktu Zoely w okresie ciąży, nie wskazują na występowanie działań niepożądanych u płodu lub noworodka.

W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję przy stosowaniu octanu nomegestrolu w skojarzeniu z estradiolem (patrz Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie, punkt 5.3).

Przed wznowieniem przyjmowania produktu Zoely należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Małe ilości hormonów płciowych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane z mlekiem matki, jednak nie stwierdzono ich niepożądanego wpływu na zdrowie dziecka.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może mieć wpływ na karmienie piersią, ponieważ środki te mogą zmniejszać ilość pokarmu oraz zmieniać skład mleka kobiecego. Dlatego też, nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu całkowitego zakończenia karmienia piersią, a kobietom chcącym karmić piersią należy zaproponować alternatywną metodę antykoncepcji.

Płodność

Produkt Zoely jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania ciąży. Informacje dotyczące powrotu płodności podano w punkcie 5.1.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Zoely nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Zoely przeprowadzono sześć wieloośrodkowych badań klinicznych trwających do jednego roku. Ogółem do badań włączono 3434 kobiety w wieku 18-50 lat, które ukończyły 33 828 cykli.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Potencjalne działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zoely, które zgłoszono podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, wymieniono w poniższej tabeli.

Wszystkie działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania; bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane wg terminologii MedDRA ¹			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane wg terminologii MedDRA ¹			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększony apetyt, zatrzymywanie płynów	zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne		zmniejszone libido, depresja (obniżenie nastroju), zmiana nastroju		zwiększone libido
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy, migrena		zdarzenie naczyniowo-mózgowe, przemijający napad niedokrwienia mózgu, zaburzenia koncentracji
Zaburzenia oka				nietolerancja soczewek kontaktowych (suche oczy)
Zaburzenia naczyniowe			uderzenia gorąca	żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności	rozdęcie żołądka	suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik		nadmierne pocenie, łysienie, świąd, sucha skóra, łojotok	ostuda, nadmierne owłosienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			uczucie ciężkości	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieprawidłowe krwawienia z odstawienia	krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy, ból piersi, ból miednicy	skąpa miesiączka, obrzęk piersi, mlekotok, skurcz macicy, zespół napięcia przedmiesiączkowego, powiększenie piersi, dyspareunia, suchość sromu i pochwy	nieprzyjemny zapach z pochwy, dyskomfort sromu i pochwy

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane wg terminologii MedDRA ¹			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			drażliwość, obrzęk	uczucie głodu
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	

¹ Do opisu powyższych działań niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiednią terminologię MedDRA. Nie wymieniono synonimów lub stanów pokrewnych, jednakże należy również wziąć je pod uwagę.

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych u osób stosujących produkt leczniczy Zoely zgłaszano przypadki występowania reakcji nadwrażliwości (częstość nieznana).

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększenie ryzyka wystąpienia tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, przemijających napadów niedokrwienia mózgu, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Zagadnienie to omówiono dokładniej w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Wielokrotne dawki do pięciu razy większe niż dawka dobową produktu Zoely oraz jednokrotne dawki przekraczające 40-krotnie dawkę dobową samego octanu nomegestrolu były stosowane u kobiet bez wpływu na bezpieczeństwo stosowania. Na podstawie doświadczenia w stosowaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie ma antidotum, w razie konieczności należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny i estrogeny, produkty złożone, kod ATC: G03AA14.

Mechanizm działania

Octan nomegestrolu jest silnie selektywnym progestagenem, pochodzącym z występującego naturalnie hormonu steroidowego progesteronu. Octan nomegestrolu charakteryzuje się silnym powinowactwem do ludzkiego receptora progesteronu oraz silną aktywnością antygonadotropową, aktywnością antyestrogenową z udziałem receptora progesteronu, umiarkowaną aktywnością antyandrogenową oraz pozbawiony jest jakiegokolwiek aktywności estrogenowej, androgenowej, glukokortykoidowej oraz mineralokortykoidowej.

Zoely zawiera naturalny estrogen 17 β -estradiol, identyczny z endogennym ludzkim hormonem 17 β -estradiolem.

Działanie antykoncepcyjne produktu Zoely opiera się na interakcji różnych czynników, z których za najważniejsze uważa się hamowanie owulacji oraz zmiany wydzielania śluzu szyjkowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch randomizowanych, otwartych i porównawczych badaniach klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, ponad 3200 kobiet otrzymywało produkt Zoely przez 13 kolejnych cykli, a ponad 1000 kobiet stosowało drospirenon w dawce 3 mg w połączeniu z etynyloestradiolem w dawce 30 μ g (schemat 21/7).

W grupie przyjmującej produkt Zoely przypadki wystąpienia trądziku zgłosiło 15,4% kobiet (w porównaniu z 7,9% w grupie stosującej lek porównawczy), zwiększenia masy ciała – 8,6% kobiet (w porównaniu z 5,7% w grupie stosującej lek porównawczy), a przypadki nieprawidłowych krwawień z odstawienia (przeważnie brak krwawień z odstawienia) – 10,5% kobiet (w porównaniu z 0,5% w grupie stosującej lek porównawczy).

W badaniu klinicznym z produktem Zoely, które przeprowadzono na obszarze Unii Europejskiej, wyznaczono następujące wskaźniki Pearl dla pacjentek w wieku 18-35 lat:

Błąd metody: 0,40 (górna granica 95%, przedział ufności 1,03)

Błąd metody i błąd pacjentki: 0,38 (górna granica 95%, przedział ufności 0,97)

W badaniu klinicznym z produktem Zoely, które przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych, wyznaczono następujące wskaźniki Pearl dla pacjentek w wieku 18-35 lat:

Błąd metody: 1,22 (górna granica 95%, przedział ufności 2,18)

Błąd metody i błąd pacjentki: 1,16 (górna granica 95%, przedział ufności 2,08)

W randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym, 32 kobiety otrzymywały produkt Zoely przez 6 cykli.

Po odstawieniu produktu Zoely u 79% kobiet obserwowano powrót do owulacji w ciągu pierwszych 28 dni po przyjęciu ostatniej tabletki.

W jednym badaniu klinicznym oceniano obraz histologiczny błony śluzowej macicy w podgrupie kobiet (n=32) po 13 cyklach leczenia. Nie zaobserwowano wyników nieprawidłowych.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Octan nomegestrolu

Wchłanianie

Po podaniu doustnym octan nomegestrolu jest szybko wchłaniany.

Maksymalne stężenie octanu nomegestrolu w osoczu krwi wynosi około 7 ng/ml i jest osiągane w ciągu 2 godzin po jednokrotnym podaniu. Bezwzględna biodostępność octanu nomegestrolu po podaniu jednorazowej dawki wynosi 63%. Nie obserwowano klinicznie znaczącego wpływu jedzenia na biodostępność octanu nomegestrolu.

Dystrybucja

Octan nomegestrolu wiąże się intensywnie z albuminami (97-98%), ale nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani globuliną wiążącą kortykoidy (CBG). Objętość dystrybucji octanu nomegestrolu w stanie równowagi wynosi 1645 ± 576 l.

Metabolizm

Octan nomegestrolu jest metabolizowany w wątrobie do kilku nieaktywnych metabolitów w reakcji hydroksylacji, z udziałem enzymów cytochromu P450, głównie CYP3A4 i CYP3A5 z możliwością udziału CYP2C19 i CYP2C8. Octan nomegestrolu i jego hydroksylowane metabolity podlegają intensywnemu metabolizmowi drugiej fazy, tworząc koniugaty z kwasem glukuronowym i siarczanem. Klirens w stanie równowagi wynosi 26 l/godzinę.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji w stanie równowagi wynosi 46 h (od 28 do 83 godzin). Nie ustalono okresu półtrwania w fazie eliminacji dla metabolitów.

Octan nomegestrolu jest wydalany z moczem i kałem. Około 80% dawki jest wydalone z moczem i kałem w ciągu 4 dni. Wydalenie octanu nomegestrolu jest niemal całkowite po 10 dniach, a ilości wydalone z kałem były wyższe niż wydalone z moczem.

Liniowość

Obserwowano liniową zależność od dawki w zakresie dawek od 0,625-5 mg (u kobiet w okresie rozrodczym oraz u kobiet w okresie pomenopauzalnym).

Stan nasycenia

SHBG nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne octanu nomegestrolu.

Stan nasycenia uzyskuje się po 5 dniach. Maksymalne stężenie octanu nomegestrolu w osoczu krwi wynosi około 12 ng/ml i jest osiągane w ciągu 1,5 godziny po podaniu. Średnie stężenie w osoczu krwi w stanie nasycenia wynosi 4 ng/ml.

Interakcje pomiędzy lekami

Octan nomegestrolu nie powoduje *in vitro* istotnego hamowania lub pobudzania żadnego z enzymów cytochromu P450 i nie powoduje klinicznie istotnych interakcji z białkiem P-gp.

Estradiol

Wchłanianie

Estradiol podlega znaczącemu efektowi pierwszego przejścia po podaniu doustnym. Bezwzględna biodostępność wynosi około 1%. Nie obserwowano klinicznie znaczącego wpływu jedzenia na biodostępność estradiolu.

Dystrybucja

Dystrybucja egzogenego i endogenego estradiolu jest porównywalna. Estrogeny ulegają dystrybucji do wszystkich narządów i najczęściej występują w większych stężeniach w narządach wydzielających hormony płciowe. Estradiol krąży we krwi w postaci związanej z SHBG (37%) oraz z albuminami (61%), zaś jedynie 1–2% estradiolu krąży w postaci niezwiązanej.

Metabolizm

Egzogeny estradiol jest intensywnie metabolizowany po podaniu doustnym. Metabolizm egzogenego i endogenego estradiolu jest podobny. Estradiol jest szybko przekształcany w jelitach i wątrobie w kilka metabolitów, głównie estron, który jest następnie sprzęgany i przenika do krążenia jelitowo-wątrobowego. Dzięki działaniu różnych enzymów, w tym estradiolu-dehydrogenazy, sulfotransferaz oraz sulfataz arylowych istnieje dynamiczna równowaga pomiędzy estradiolem, estronem oraz estronu siarczanem. Utlenianie estronu i estradiolu odbywa się z udziałem enzymów cytochromu P450, głównie CYP1A2, CYP1A2 (pozewątrobowe), CYP3A4, CYP3A5 oraz CYP1B1 i CYP2C9.

Eliminacja

Estradiol jest szybko usuwany z krążenia. Ze względu na metabolizm oraz krążenie jelitowo-wątrobowe w krążeniu występuje duża ilość siarczanów estrogenów oraz glukuronidów estrogenów. Prowadzi to do dużej zmienności okresu półtrwania w fazie eliminacji estradiolu, obliczonego na $3,6 \pm 1,5$ godziny po podaniu doustnym.

Stan nasycenia

Maksymalne stężenie estradiolu w surowicy krwi wynosi około 90 pg/ml i jest osiągane po 6 godzinach od podania dawki. Średnie stężenia estradiolu w surowicy krwi wynoszą 50 pg/ml i stężenia te odpowiadają stężeniom we wczesnej i późnej fazie cyklu miesięczkowego kobiety.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka octanu nomegestrolu (cel pierwszoplanowy) po podaniu doustnym pojedynczej dawki produktu Zoely była zbliżona u zdrowych dziewcząt po pierwszej miesiączce i u kobiet dorosłych. Jednakże po podaniu doustnym pojedynczej dawki ekspozycja ustrojowa na estradiol zawarty w produkcie (cel drugoplanowy) była o 36% niższa u nastolatków niż u kobiet dorosłych. Nie jest znane znaczenie kliniczne tego zjawiska.

Pacjentki z zaburzoną czynnością nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ choroby nerek na właściwości farmakokinetyczne produktu Zoely.

Pacjentki z zaburzoną czynnością wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ choroby wątroby na właściwości farmakokinetyczne produktu Zoely. Jednakże hormony steroidowe mogą być słabiej metabolizowane u pacjentek z upośledzeniem czynności wątroby.

Grupy etniczne

Nie przeprowadzono badań oceniających właściwości farmakokinetyczne u pacjentek z różnych grup etnicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym estradiolu, octanu nomegestrolu lub ich kombinacji wskazują na spodziewane działanie estrogenne i gestagenne.

Badania nad szkodliwym wpływem na reprodukcję obu tych substancji w skojarzeniu, wykazały fetotoksyczność o obrazie spójnym z ekspozycją na estradiol.

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego w tej kombinacji. Octan nomegestrolu nie jest genotoksyczny.

Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie hormonów płciowych może powodować rozwój niektórych hormonozależnych tkanek i nowotworów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki (białe tabletki powlekane zawierające substancje czynne oraz żółte tabletki powlekane placebo)

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Krospowidon (E1201)

Talk (E553b)

Magnezu stearynian (E572)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki (białe tabletki powlekane zawierające substancje czynne)

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350
Talk (E553b)

Otoczka tabletki (żółte tabletki powlekane placebo)

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/aluminium zawierający 28 tabletek powlekanych (24 białe tabletki powlekane i 4 żółte tabletki powlekane).

Wielkości opakowań: 28, 84, 168 i 364 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (w tym tabletek Zoely), które nie są już potrzebne, nie należy wyrzucać do sieci kanalizacyjnej. Hormonalne substancje czynne zawarte w tabletkach mogą mieć niekorzystny wpływ na środowisko wodne. Tabletki należy zwrócić do apteki lub usunąć w inny bezpieczny sposób zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.