

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda biała tabletką zawierająca substancje czynne zawiera 2,5 mg nomegestrolu octanu i 1,5 mg estradiolu (w postaci półwodnej).

Każda żółta tabletką placebo nie zawiera substancji czynnych.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda biała tabletką zawierająca substancje czynne zawiera 57,7 mg laktozy jednowodnej.

Każda żółta tabletką placebo zawiera 61,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletką powlekana (tabletką).

Tabletką zawierająca substancje czynne jest biała, okrągła i oznaczona symbolem „ne” po każdej stronie.

Tabletką placebo jest żółta, okrągła i oznaczona 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 żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych 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 tabletką 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 miesiączkowego”.

## 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).

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego Zoely u dzieci i młodzieży, u której nie wystąpiło jeszcze krwawienie miesiączkowe, nie jest właściwe.

## 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 blistrze. 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 cyklu miesiączkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesiączkowego). 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 należy zalecić pacjentce stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji przez następne 7 dni nieprzerwanego stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne.

#### *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast. Nie potrzeba 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 stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji przez następne 7 dni nieprzerwanego stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne. Gdyby jednak przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego doszło do stosunku płciowego, należy wykluczyć ciążę albo pacjentka powinna poczekać do pierwszego krwawienia miesiączkowego.

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 24 godziny lub więcej, 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 ostatnią pominiętą białą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przez następne 7 dni nieprzerwanego stosowania białych tabletek 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 ostatnią pominiętą białą 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 pierwszej tabletki, to stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane. Jednakże, jeśli pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż 1 tabletkę, należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji przez następne 7 dni nieprzerwanego stosowania białych tabletek.

### *Dzień 18-24*

Ze względu na bliskość fazy przyjmowania żółtych 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 pierwszej 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 przez maksymalnie 3 dni, tak, aby całkowita liczba tabletek placebo oraz pominiętych białych tabletek zawierających substancje czynne wynosiła nie więcej niż 4, a 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.

Uwaga: jeśli pacjentka nie jest pewna co do liczby lub koloru pominiętych tabletek i dalszego postępowania, powinna stosować mechaniczną metodę antykoncepcji przez następne 7 dni nieprzerwanego przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne.

#### Poniższe zalecenia dotyczą wyłącznie pominięcia 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 24 godziny lub więcej 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. Jeżeli jakkolwiek z podanych objawów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania produktu Zoely, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)
  - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – występująca obecnie (leczona lekami przeciwzakrzepowymi) lub w przeszłości (np. zakrzepica żył głębokich [ZŻG] 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 hipertriglicydemią.
- 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).
- Oponiak lub występowanie oponiaka w wywiadzie.
- 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 i dotyczą Zoely.

##### Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

- U kobiet przyjmujących jakiegokolwiek złożone hormonalne środki antykoncepcyjne ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest większe niż u osób, które takiej antykoncepcji nie stosują. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimát lub noretysterón związane jest z najmniejszym ryzykiem ŻChZZ. Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przy stosowaniu Zoely może być takie samo, jak w przypadku złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel. 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 mikrogramów etynyloestradolu) w ciągu jednego roku rozwinie się ŻChZZ.
- Szacuje się, że ŻChZZ rozwinie się w ciągu jednego roku u około 6<sup>1</sup> na 10 000 kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.
- 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**

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

<sup>1</sup> 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

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
<p>Długotrwałe unieruchomienie, poważna operacja, wszelkie operacje kończyn dolnych lub narządów miednicy, operacje neurochirurgiczne albo poważny uraz.</p> <p>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</p>	<p>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 niepożądanego ciąży, należy stosować inną metodę antykoncepcji.</p> <p>Jeśli produktu leczniczego Zoely nie odstawiono zawnazasu, należy rozważyć włączenie leków przeciwzakrzepowych.</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców, zwłaszcza w stosunkowo młodym wieku, np. przed ukończeniem 50. roku życia)</p>	<p>W przypadku podejrzenia skłonności dziedzicznych, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych pacjentkę należy skierować na konsultację specjalistyczną.</p>
<p>Inne schorzenia związane z występowaniem ŻChZZ</p>	<p>Choroba nowotworowa, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa</p>
<p>Postępujący wiek</p>	<p>Zwłaszcza powyżej 35 lat</p>

- 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 tętnicznych 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 niepomysłny, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
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 <sup>2</sup> )	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.

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
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 długotrwałe 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 mikrogramów etynyloestradolu) występuje zmniejszenie ryzyka raka endometrium i raka jajnika. Nie potwierdzono jeszcze, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających 17 $\beta$ -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.

### Oponiak

Notowano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) związanych ze stosowaniem octanu nomegestrolu, w szczególności w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka lat). Należy obserwować czy u pacjentek nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaków, zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjentki zostanie zdiagnozowany oponiak, wszelkie leczenie produktami zawierającymi octan nomegestrolu należy przerwać, jako środek zapobiegawczy.

Są pewne dowody, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia octanem nomegestrolu.

### Wirusowe zapalenie wątroby typu C

- Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, oraz ze schematem leczenia za pomocą glekaprewirem/pibrentaswirem. Patrz punkt 4.5.

### 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: żółtaczkę i (lub) świąd związane z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; toczeń rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu spowodowana otosklerozą.

- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą stwarzać konieczność odstawienia złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczkę 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 chorobą Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz nasileniem depresji.
- 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.
- Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

### **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 żylnych i tętniczych 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 ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) (który może powodować zespół nabytego niedoboru odporności [AIDS, ang. *acquired immunodeficiency syndrome*]) 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 produktów leczniczych zmniejszających stężenie nomegestrolu octanu i (lub) estradiolu w osoczu (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 wyłyżeczkowanie 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).

## Badania laboratoryjne

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 i poszczególnych frakcji lipidów oraz lipoprotein, parametrów metabolizmu węglowodanów oraz wskaźników układu krzepnięcia i fibrynolizy. Mimo tych odchyleń poszczególne parametry na ogół pozostają w granicach normy laboratoryjnej.

## Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje

Uwaga: W celu określenia potencjalnych interakcji, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

### Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Zoely

Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a produktami leczniczymi indukującymi enzymy mogą prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) obniżenia skuteczności antykoncepcyjnej.

Metabolizm wątrobowy: mogą występować interakcje z substancjami, które indukują enzymy cytochromu P450, co prowadzi do zmniejszenia stężenia hormonów płciowych w osoczu i zmniejszenia skuteczności złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, w tym produktu leczniczego Zoely. Do tych substancji należą przede wszystkim leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, topiramata, fenytoina, fenobarbital, prymidon, okskarbazepina, felbamata); leki przeciwzakazne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, gryzeofulwina); produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego; bosentan i inhibitory proteazy HIV lub wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. rytonawir, boceprewir, telaprewir) oraz nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz).

Indukcja enzymów może pojawić się po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest na ogół obserwowana w ciągu kilku tygodni. Po przerwaniu leczenia, indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 28 dni.

W trakcie jednoczesnego stosowania induktora enzymu oraz przez 28 dni po zakończeniu jego stosowania należy także stosować mechaniczną metodę antykoncepcji. W przypadku długotrwałego leczenia substancjami indukującymi enzymy wątrobowe należy rozważyć stosowanie innej metody antykoncepcyjnej.

Jeśli jednoczesne podawanie produktów leczniczych będzie stosowane po przyjęciu wszystkich tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego blistera, kolejny blister należy rozpocząć od razu, z pominięciem typowej przerwy, w trakcie której stosuje się tabletki placebo.

Jednoczesne podawanie silnych (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna) lub umiarkowanych (np. flukonazol, diltiazem, erytromycyna) inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenu lub progestagenu.

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

Środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol mogą zmniejszać stężenie lamotryginy o około 50%. Należy zwrócić uwagę, w szczególności wprowadzając złożony środek antykoncepcyjny, nawet z estradiolem, u kobiety leczonej lamotryginą, której choroba jest dobrze kontrolowana.

### Pozostałe interakcje

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AIAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AIAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru

z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jak również ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.4).

#### **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 po 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 wielośrodkowych badań klinicznych trwających do jednego roku. Ogółem do badań włączono 3434 kobiety w wieku 18-50 lat, które ukończyły 33 828 cykli.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w tych badaniach klinicznych były trądzik (15,4%) i nieregularne krwawienie z odstawienia (9,8%).

Obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia żylnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, będącej przyczyną poważnych zdarzeń niepożądanych, podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.4).

### 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.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz sklasyfikowane według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: 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  $< 1/1000$ ).

**Tabela: Zestawienie działań niepożądanych**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane wg terminologii MedDRA <sup>1</sup>			
	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 zakrzepowozatorowe
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	



Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane wg terminologii MedDRA <sup>1</sup>			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieprawidłowe krwawienia z odstawienia	krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy, 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
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			drażliwość, obrzęk	uczucie głodu
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	

<sup>1</sup> 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 tętnicznych 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 dokładnie 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 estrogen 17 $\beta$ -estradiol, identyczny z endogennym ludzkim hormonem 17 $\beta$ -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  $\mu$ 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'a dla pacjentek w wieku 18-35 lat:

Błąd metody: 0,40 (górną granicę 95%, przedział ufności 1,03).

Błąd metody i błąd pacjentki: 0,38 (górną granicę 95%, przedział ufności 0,97).

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

Błąd metody: 1,22 (górną granicę 95%, przedział ufności 2,18).

Błąd metody i błąd pacjentki: 1,16 (górną granicę 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 osiągnięte 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  $1645 \pm 576$  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 wydalane z moczem i kałem w ciągu 4 dni. Wydalanie 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 osiągnięte 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 egzogennej i endogennej 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*

Egzogenny 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 (pozawątrobowe), 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 miesiączkowego kobiety.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *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.

#### *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.

## **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 zawierające substancje czynne i 4 żółte tabletki placebo).

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**

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlandia

**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 maja 2021

**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>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Polska

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Holandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;



- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletki powlekane  
nomegestrolu octan/estradiol

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda biała tabletką zawierająca substancje czynne zawiera 2,5 mg nomegestrolu octanu i 1,5 mg estradiolu (w postaci półwodnej).  
Każda żółta tabletką placebo nie zawiera substancji czynnych.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę jednowodną.

W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

##### **Tabletki powlekane**

28 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
168 tabletek powlekanych  
364 tabletki powlekane

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/690/001 28 tabletek powlekanych  
EU/1/11/690/002 84 tabletki powlekane  
EU/1/11/690/003 168 tabletek powlekanych  
EU/1/11/690/004 364 tabletki powlekane

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

zoely

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletki  
nomegestrolu octan/estradiol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Theramex Ireland Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

[Miejsce na umieszczenie etykiety z nazwą dnia:] Tutaj umieść naklejkę z dniem tygodnia

[Numerowane dni dla każdej tabletki:] Start, 2, ...28

[Strzałki wskazujące kolejność przyjmowania tabletek:] →

**ARKUSZ Z ETYKIETAMI Z NAZWAMI DNI WRAZ Z NAKLEJKAMI DOŁĄCZONYMI DO ULOTKI**

Arkusz z etykietami z nazwami dni

Wybierz etykietę z nazwą dnia, od którego rozpoczynasz stosowanie leku.

Umieść etykietę na blistrze nad tekstem „Tutaj umieść naklejkę z dniem tygodnia”.

ND	PN	WT	ŚR	CZW	PT	SB
PN	WT	ŚR	CZW	PT	SB	ND
WT	ŚR	CZW	PT	SB	ND	PN
ŚR	CZW	PT	SB	ND	PN	WT
CZW	PT	SB	ND	PN	WT	ŚR
PT	SB	ND	PN	WT	ŚR	CZW
SB	ND	PN	WT	ŚR	CZW	PT

[Drugi arkusz z etykietami z nazwami dni dla opakowania zawierającego 3 blistry zawierający poniższy tekst dwukrotnie:]

ND	PN	WT	ŚR	CZW	PT	SB
PN	WT	ŚR	CZW	PT	SB	ND
WT	ŚR	CZW	PT	SB	ND	PN
ŚR	CZW	PT	SB	ND	PN	WT
CZW	PT	SB	ND	PN	WT	ŚR
PT	SB	ND	PN	WT	ŚR	CZW
SB	ND	PN	WT	ŚR	CZW	PT

[Przed etykietami z nazwami dni przeznaczonymi do drugiego blistra:] Blister 2

[Przed etykietami z nazwami dni przeznaczonymi do trzeciego blistra:] Blister 3

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletki powlekane nomegestrolu octan/estradiol

#### Ważne informacje dotyczące złożonych środków antykoncepcyjnych:

- Jeśli są stosowane prawidłowo, stanowią jedną z najbardziej niezawodnych, odwracalnych metod antykoncepcji.
- Przyjmowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się z nieznacznym zwiększeniem ryzyka powstania zakrzepów krwi (zakrzepicy) w naczyniach żylnych i tętniczych, zwłaszcza w pierwszym roku lub po wznowieniu ich stosowania po przerwie trwającej dłużej niż 4 tygodnie.
- Należy zachować czujność i skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjentka podejrzewa, że wystąpiły objawy powstania zakrzepów krwi (patrz punkt 2 „Zakrzepy krwi”).

#### Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zoely i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zoely
3. Jak stosować lek Zoely
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zoely
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Zoely i w jakim celu się go stosuje

Zoely to tabletki antykoncepcyjne, stosowana w celu zapobiegania zajściu w ciążę.

- Wszystkie 24 białe tabletki powlekane zawierają niewielką ilość dwóch różnych hormonów żeńskich: octan nomegestrolu (progestagen) i estradiol (naturalny estrogen).
- 4 żółte tabletki powlekane nie zawierają hormonów; są to tabletki placebo.
- Tabletki antykoncepcyjne zawierające dwa różne hormony, takie jak lek Zoely, nazywane są „tabletkami złożonymi”.
- Połączenie octanu nomegestrolu (progestagenu zawartego w leku Zoely) i estradiolu (estrogenu zawartego w leku Zoely) ma działanie zapobiegające owulacji (uwolnieniu komórki jajowej z jajnika) i zmniejszające prawdopodobieństwo zapłodnienia uwolnionej komórki jajowej i zajścia w ciążę.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zoely

### Uwagi ogólne

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zoely należy przeczytać informacje dotyczące zakrzepów krwi (zakrzepicy) podane w punkcie 2. Szczególnie istotne jest zapoznanie się z objawami związanymi z obecnością zakrzepów krwi – patrz punkt 2 „Zakrzepy krwi”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zoely lekarz zada pytania o stan zdrowia pacjentki i jej bliskich krewnych w przeszłości w celu udzielenia indywidualnej porady dotyczącej leczenia. Lekarz zmierzy też ciśnienie krwi, a w zależności od indywidualnej sytuacji może także przeprowadzić inne badania.

W niniejszej ulotce przedstawiono okoliczności, w których konieczne jest przerwanie przyjmowania tabletek lub w których tabletki mogą nie zapewniać odpowiedniej ochrony antykoncepcyjnej. W takich przypadkach nie należy odbywać stosunków płciowych lub stosować dodatkowe, niehormonalne metody antykoncepcyjne, tj. prezerwatywa lub inne mechaniczne metody antykoncepcyjne. Nie należy stosować metody kalendarzowej ani metody pomiaru temperatury. Metody te mogą nie chronić przed zajściem w ciążę, ponieważ tabletki antykoncepcyjne powodują zaburzenia zmian temperatury i śluzu szyjki macicy, które występują w czasie cyklu miesięczkowego.

**Podobnie jak inne hormonalne leki antykoncepcyjne, lek Zoely nie zapobiega przed zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (który może powodować zespół nabytego niedoboru odporności, AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.**

### Kiedy nie stosować leku Zoely

Leku Zoely nie należy stosować u osób, których dotyczy którykolwiek z wymienionych niżej stanów. W przypadku występowania któregokolwiek z poniższych czynników należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz przedstawi inne możliwe sposoby zapobiegania ciąży, które mogą być bardziej odpowiednie dla danej osoby.

- jeśli u pacjentki występują (lub kiedykolwiek w przeszłości występowały) zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich), płuc (zatorowość płucna) lub w innych narządach;
- jeśli u pacjentki występują zaburzenia wpływające na krzepliwość krwi – na przykład niedobór białka C, niedobór białka S, niedobór antytrombiny III, obecność czynnika V Leiden lub przeciwciał antyfosfolipidowych;
- jeśli u pacjentki konieczne jest przeprowadzenie operacji lub jeśli była unieruchomiona przez dłuższy czas (patrz punkt „Zakrzepy krwi”);
- jeśli u pacjentki kiedykolwiek wystąpił zawał serca lub udar;
- jeśli u pacjentki kiedykolwiek w przeszłości występowała dusznica bolesna (stan związany z obecnością silnego bólu w klatce piersiowej, który może być pierwszym objawem niedrożności naczyń krwionośnych przebiegających wokół serca, zwanej zawałem serca) lub przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA, ang. transient ischaemic attack) w postaci krótkotrwałych objawów udaru mózgu;
- jeśli u pacjentki występuje jakakolwiek z wymienionych niżej chorób, która może powodować wzrost ryzyka powstawania zakrzepu krwi w tętnicach:
  - ciężka postać cukrzycy z uszkodzeniem naczyń krwionośnych;
  - bardzo wysokie ciśnienie tętnicze;
  - bardzo duże stężenia niektórych tłuszczów we krwi (cholesterolu lub triglicerydów);
  - choroba nazywana hiperhomocysteinemią;
- jeśli u pacjentki kiedykolwiek występował rodzaj migreny zwany „migreną z aurą”;
- jeśli u pacjentki kiedykolwiek występowało zapalenie trzustki związane z wysokim stężeniem tłuszczów we krwi;
- jeśli u pacjentki kiedykolwiek występowała ciężka choroba wątroby, a czynność wątroby nie powróciła do wartości prawidłowych;
- jeśli u pacjentki kiedykolwiek występowała łagodna lub złośliwa choroba nowotworowa wątroby;

- jeśli u pacjentki kiedykolwiek występował lub może występować rak piersi lub narządów płciowych;
- jeśli u pacjentki występuje oponiak lub kiedykolwiek wykryto oponiaka (zazwyczaj łagodny guz warstwy tkanki między mózgiem a czaszką).
- jeśli u pacjentki występują niewyjaśnione krwawienia z pochwy;
- jeśli pacjentka ma uczulenie na estradiol lub octan nomegestrolu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli którekolwiek z powyższych schorzeń wystąpią po raz pierwszy podczas stosowania leku Zoely należy natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Podczas przerwy w przyjmowaniu leku należy stosować niehormonalne metody antykoncepcyjne. Patrz także punkt 2 powyżej „Uwagi ogólne”.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zoely należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy należy skontaktować się z lekarzem?

#### Należy natychmiast zgłosić się do lekarza

- jeśli pacjentka zauważy objawy mogące oznaczać obecność zakrzepu krwi w naczyniach kończyny dolnej (to znaczy zakrzepicy żył głębokich), w naczyniach płucnych (to znaczy zatorowości płucnej), wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu (patrz punkt „Zakrzepy krwi” poniżej).

Opis objawów związanych z tymi ciężkimi działaniami niepożądanymi znajduje się w punkcie zatytułowanym „Jak rozpoznać zakrzep krwi”;

- w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zmian stanu zdrowia, w szczególności tych, które wymieniono w niniejszej ulotce (patrz także punkt 2 „Nie stosować leku Zoely”; nie należy pomijać zmian stanu zdrowia członków najbliższej rodziny);
- w przypadku wycucia guzka w piersi;
- w przypadku wystąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła, i (lub) trudności w przełykaniu lub pokrzywki łącznie z trudnością w oddychaniu;
- w przypadku rozpoczęcia stosowania innych leków (patrz także punkt 2 „Zoely a inne leki”).
- jeśli pacjentka jest unieruchomiona lub oczekuje na zabieg chirurgiczny (należy poinformować lekarza z co najmniej 4-tygodniowym wyprzedzeniem);
- w przypadku nietypowego, silnego krwawienia z pochwy;
- jeśli pacjentka pominęła jedną lub więcej tabletek w pierwszym tygodniu stosowania leku i odbyła stosunek płciowy bez zabezpieczenia w ciągu ostatnich 7 dni (patrz także punkt 3 „Pominięcie zastosowania leku Zoely”);
- w przypadku ciężkiej biegunki lub wystąpienia silnych wymiotów;
- w przypadku braku krwawień miesięczkowych, jeśli pacjentka podejrzewa, że może być w ciąży (nie należy zaczynać kolejnego blistra z lekiem, dopóki lekarz nie zaleci, patrz także punkt 3 „Brak jednego lub więcej krwawień miesięczkowych”).

#### **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjentki występuje którykolwiek z wymienionych niżej stanów chorobowych.**

W przypadku wystąpienia lub pogorszenia się tych stanów podczas stosowania leku Zoely, również należy powiedzieć o tym lekarzowi, jeśli:

- u pacjentki występuje dziedziczny i nabyty obrzęk naczynioruchowy. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak opuchnięcie twarzy, języka i (lub) gardła i (lub) trudności w przełykaniu czy pokrzywki, w połączeniu z trudnościami w oddychaniu. Leki zawierające estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy obrzęku naczynioruchowego;
- u pacjentki występuje padaczka (patrz punkt 2 „Zoely a inne leki”);

- u pacjentki występuje choroba wątroby (np. żółtaczką) lub choroba pęcherzyka żółciowego (np. kamienie żółciowe);
- u pacjentki występuje cukrzyca;
- u pacjentki występuje depresja;
- u pacjentki występuje choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego (przewlekła zapalna choroba jelit);
- u pacjentki występuje toczeń rumieniowaty układowy (choroba zaburzająca działanie naturalnego układu odpornościowego);
- u pacjentki występuje zespół hemolityczno-mocznicowy (zaburzenie krzepliwości krwi powodujące niewydolność nerek);
- u pacjentki występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (dziedziczna choroba krwinek czerwonych);
- pacjentka ma podwyższone stężenie tłuszczów we krwi (hipertriglicydemia) lub jeśli taki stan występował w jej rodzinie. Hipertriglicydemia wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju zapalenia trzustki;
- u pacjentki występuje zapalenie żył przebiegających płytko pod skórą (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych);
- u pacjentki występują żylaki;
- u pacjentki występuje schorzenie, które wystąpiło po raz pierwszy lub uległo nasileniu podczas ciąży lub wcześniejszego stosowania żeńskich hormonów [np. utrata słuchu, porfiria (choroba krwi), opryszczka ciężarnych (wysypka skórna z pęcherzykami podczas ciąży), płasawica Sydenhama (choroba układu nerwowego, w której występują nagłe ruchy ciała)];
- u pacjentki kiedykolwiek występowała ostuda (żółtawo-brązowe plamy barwnikowe na skórze, tzw. „plamy ciążowe”, w szczególności na twarzy). W takim przypadku należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe.

**Należy również powiedzieć lekarzowi, jeśli:**

- u bliskiego członka rodziny występuje lub kiedykolwiek występował rak piersi;
- u pacjentki konieczne jest przeprowadzenie operacji lub jeśli była unieruchomiona przez dłuższy czas (patrz punkt 2 „Zakrzepy krwi”);
- pacjentka niedawno urodziła dziecko, ryzyko powstania zakrzepów krwi jest podwyższone. Należy zapytać lekarza, w jakim czasie po porodzie można zacząć przyjmować lek Zoely.

**ZAKRZEPY KRWI**

U kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, takie jak lek Zoely, ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi jest większe niż u kobiet, które nie stosują tego rodzaju antykoncepcji. W rzadkich przypadkach zakrzep może zablokować naczynie krwionośne i spowodować ciężkie zaburzenia.

Zakrzepy krwi mogą powstać

- w naczyniach żylnych (zjawisko to nazywa się „zakrzepicą żylną”, „żylną chorobą zakrzepowo-zatorową” lub w skrócie ŻChZZ)
- w naczyniach tętniczych (zjawisko to nazywa się „zakrzepicą tętniczną”, „tętniczną chorobą zakrzepowo-zatorową” lub w skrócie TChZZ).

Nie zawsze możliwy jest całkowity powrót do zdrowia po wystąpieniu zakrzepicy. W rzadkich przypadkach mogą pojawić się ciężkie i trwałe następstwa, a bardzo rzadko może nastąpić śmierć pacjentki.

**Należy pamiętać, że całkowite ryzyko wystąpienia niebezpiecznej zakrzepicy w związku ze stosowaniem leku Zoely jest niewielkie.**

## JAK ROZPOZNAĆ ZAKRZEP KRWI

W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych niżej objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Czy pacjentka doświadcza któregoś z tych objawów?	Z jakiego powodu prawdopodobnie cierpi pacjentka?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obrzęk jednej kończyny dolnej albo obrzęk umiejscowiony wzdłuż przebiegu żyły w nodze lub stopie, zwłaszcza gdy towarzyszy mu:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból lub tkiwość kończyny dolnej, które mogą być odczuwane wyłącznie w pozycji stojącej lub podczas chodzenia;</li> <li>• zwiększenie temperatury chorej kończyny;</li> <li>• zmiana zabarwienia skóry kończyny, np. zblednięcie, zaczerwienienie lub zasinienie.</li> </ul> </li> </ul>	Zakrzepica żył głębokich
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nagła duszność lub zwiększenie częstości oddechów o niewyjaśnionej przyczynie;</li> <li>• nagłe pojawienie się kaszlu bez oczywistej przyczyny, któremu może towarzyszyć odpluwanie krwi;</li> <li>• ostry ból w klatce piersiowej, który może się nasilać podczas głębokich wdechów;</li> <li>• silne zamroczenie lub zawroty głowy;</li> <li>• nagłe lub nieregularne bicie serca;</li> <li>• silny ból brzucha.</li> </ul> <p>W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza, ponieważ niektóre z tych objawów, takie jak kaszel lub duszność, można pomylić z mniej poważnymi schorzeniami, na przykład z zakażeniem dróg oddechowych (np. z przeziębieniem).</p>	Zatorowość płucna
<p>Objawy występujące najczęściej w jednym oku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nagła utrata wzroku lub;</li> <li>• osłabienie ostrości widzenia bez dolegliwości bólowych, które z czasem może się nasilić prowadząc do utraty wzroku.</li> </ul>	Zakrzep żyły siatkówki (obecność zakrzepu w naczyniach oka)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu, ucisku lub przytłaczającego ciężaru;</li> <li>• uczucie ściskania albo pełności w klatce piersiowej, kończynie górnej lub poniżej mostka;</li> <li>• uczucie pełności w jamie brzusznej, uczucie dławienia lub niestrawność;</li> <li>• ból w górnej części ciała promieniujący do pleców, żuchwy, gardła, ramienia i żołądka;</li> <li>• poty, nudności, wymioty lub zawroty głowy;</li> <li>• skrajne osłabienie, niepokój albo duszność;</li> <li>• nagłe lub nieregularne bicie serca.</li> </ul>	Zawał serca
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nagłe osłabienie lub zdrętwienie mięśni twarzy, ramienia albo kończyny dolnej, zwłaszcza po jednej stronie ciała;</li> <li>• nagłe pojawienie się dezorientacji, problemów z mówieniem lub</li> </ul>	Udar mózgu

Czy pacjentka doświadcza któregoś z tych objawów?	Z jakiego powodu prawdopodobnie cierpi pacjentka?
rozumieniem mowy; <ul style="list-style-type: none"> <li>• nagłe pojawienie się zaburzeń widzenia w jednym lub obydwu oczach;</li> <li>• nagłe wystąpienie problemów z chodzeniem, zawrotów głowy, utrata równowagi lub koordynacji;</li> <li>• nagły, silny lub długotrwały ból głowy o nieznannej przyczynie;</li> <li>• utrata przytomności lub omdlenie bez drgawek lub z towarzyszącymi drgawkami.</li> </ul> Czasami objawy udaru mózgu mogą być krótkotrwałe i prawie natychmiast całkowicie ustąpić. Mimo wszystko należy jednak szybko zgłosić się do lekarza, ponieważ może istnieć ryzyko wystąpienia kolejnego udaru.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obrzęk i lekkie zasinienie kończyny;</li> <li>• silny ból brzucha (ostry brzuch).</li> </ul>	Zablokowanie przez zakrzepy innych naczyń krwionośnych

## ZAKRZEPY KRWI W NACZYNIACH ŻYLNÝCH

### Jakie konsekwencje może mieć powstanie zakrzepu w żyłę?

- Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych (zakrzepica żylna). Te działania niepożądane są jednak rzadkie. Najczęściej występują w pierwszym roku stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
- Powstanie zakrzepu krwi w żyłę nogi lub stopy może prowadzić do rozwoju zakrzepicy żył głębokich.
- Przemieszczenie się zakrzepu z naczyń kończyny dolnej do naczyń płucnych może prowadzić do wystąpienia zatorowości płucnej.
- W bardzo rzadkich przypadkach zakrzep może powstać w naczyniach żylnych zaopatrujących inny narząd, na przykład oko (zakrzep żył siatkówki).

### Kiedy ryzyko powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych jest największe?

Ryzyko powstania zakrzepów żylnych jest największe w pierwszym roku stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, jeśli przyjmowane są po raz pierwszy. Ryzyko to może również być zwiększone w przypadku wznowienia przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (tych samych lub innych) po przerwie trwającej co najmniej 4 tygodnie.

Po upływie pierwszego roku ryzyko zmniejsza się, ale zawsze jest nieco wyższe niż u osób, które w ogóle nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Po zaprzestaniu przyjmowania leku Zoely ryzyko zakrzepicy powraca do normy w ciągu kilku tygodni.

### Jakie jest ryzyko powstania zakrzepów krwi?

Ryzyko to zależy od indywidualnego ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i od rodzaju przyjmowanych przez pacjentkę złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Całkowite ryzyko powstania zakrzepów w naczyniach kończyny dolnej lub płuc (zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna) związane z przyjmowaniem leku Zoely jest niewielkie.

- Rocznie notuje się około 2 przypadki zakrzepicy na 10 000 kobiet, które nie stosują żadnych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych ani nie są w ciąży.

- Rocznie notuje się 5-7 przypadków zakrzepicy na 10 000 kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, noretysteron lub norgestymat.
- Ryzyko rozwoju zakrzepicy związane ze stosowaniem leku Zoely jest porównywalne do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.
- Ryzyko powstania zakrzepów krwi będzie różne w zależności od osobistej historii medycznej (patrz „Czynniki powodujące zwiększenie ryzyka powstania zakrzepów krwi” poniżej).

	<b>Przypadające na rok ryzyko rozwoju zakrzepicy</b>
Kobiety, które <b>nie stosują</b> złożonych tabletek hormonalnych ani nie są w ciąży	Okolo 2 przypadki na 10 000 kobiet
Kobiety stosujące złożone hormonalne tabletki antykoncepcyjne zawierające <b>lewonorgestrel, noretysteron lub norgestymat</b>	Okolo 5-7 przypadków na 10 000 kobiet
Kobiety stosujące lek Zoely	Mniej więcej taki sam jak w przypadku innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w tym środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel

### **Czynniki powodujące zwiększenie ryzyka powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych**

Ryzyko powstania zakrzepów związane z przyjmowaniem leku Zoely jest niewielkie, ale pewne okoliczności powodują zwiększenie tego ryzyka. Ryzyko jest podwyższone:

- jeśli pacjentka ma znaczną nadwagę (wskaźnik masy ciała [BMI] przekraczający 30 kg/m<sup>2</sup>);
- jeśli zakrzepy występowały w naczyniach kończyn dolnych, płuc lub innych narządów u bliskiego członka rodziny pacjentki w młodym wieku (np. w wieku około 50 lat lub wcześniej). W takim przypadku istnieje podejrzenie dziedzicznych zaburzeń krzepnięcia krwi;
- jeśli pacjentka wymaga operacji, była unieruchomiona przez dłuższy czas z powodu urazu lub choroby albo opatrunku gipsowego na kończynie dolnej. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Zoely kilka tygodni przed operacją lub w okresie ograniczenia możliwości poruszania się. Jeżeli trzeba odstawić lek Zoely należy zapytać lekarza kiedy będzie można ponownie zacząć go przyjmować;
- z wiekiem (zwłaszcza powyżej 35 lat);
- jeśli pacjentka przed kilkoma tygodniami urodziła dziecko.

Ryzyko powstania zakrzepów jest tym większe, im więcej sprzyjających czynników stwierdza się u pacjentki.

Podróż samolotem (trwająca dłużej niż 4 godziny) może wiązać się z tymczasowym zwiększeniem ryzyka powstania zakrzepów krwi, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego występowania niektórych innych spośród wymienionych czynników.

Istotne jest poinformowanie lekarza o występowaniu któregośkolwiek z wymienionych czynników, nawet gdy istnieją jakiegokolwiek wątpliwości. Lekarz może podjąć decyzję o zaprzestaniu przyjmowania leku Zoely.

Należy powiadomić lekarza, gdy w czasie stosowania leku Zoely zmienią się okoliczności związane z opisanymi wyżej czynnikami, na przykład u bliskiego członka rodziny wystąpi zakrzepica lub znacząco zwiększy się masa ciała pacjentki.

### **ZAKRZEPY KRWI W NACZYNIACH TĘTNICZYCH**

#### **Jakie konsekwencje może mieć powstanie zakrzepu w tętnicy?**

Podobnie jak zakrzep żylny, zakrzep w tętnicy może prowadzić do poważnych zaburzeń. Na przykład może doprowadzić do zawału serca lub spowodować udar mózgu.

**Czynniki powodujące zwiększenie ryzyka powstania zakrzepów krwi w naczyniach tętniczych**  
Należy zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu w związku ze stosowaniem leku Zoely jest bardzo małe, ale może się zwiększyć:

- wraz z wiekiem (zwłaszcza powyżej 35 lat);
- **jeśli pacjentka pali papierosy.** Zaleca się zaprzestanie palenia w czasie przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak Zoely. Kobietom w wieku powyżej 35 lat, które nie mogą zrezygnować z palenia, lekarz może zalecić stosowanie innej metody antykoncepcji;
- jeśli pacjentka ma nadwagę;
- jeśli pacjentka ma wysokie ciśnienie krwi;
- jeśli u bliskiego członka rodziny rozpoznano zawał serca lub udar mózgu w młodym wieku (przed ukończeniem 50. roku życia). W takim przypadku ryzyko wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu u pacjentki również jest zwiększone;
- jeśli u pacjentki lub bliskiego członka jej rodziny stwierdza się wysoki poziom tłuszczów we krwi (cholesterolu lub triglicerydów);
- jeśli u pacjentki występuje migrena, a szczególnie migrena z aurą;
- jeśli u pacjentki występują dolegliwości ze strony serca (wada zastawki serca, zaburzenia rytmu serca, takie jak migotanie przedsionków);
- jeśli pacjentka ma cukrzycę.

Jeśli u danej osoby występuje więcej niż jeden z wymienionych czynników lub jeśli którykolwiek z nich jest szczególnie nasilony, ryzyko powstania zakrzepów krwi może być jeszcze większe. Należy powiadomić lekarza, gdy w czasie stosowania leku Zoely zmieniają się okoliczności związane z opisanymi wyżej czynnikami, na przykład pacjentka zacznie palić, u bliskiego członka rodziny wystąpi zakrzepica z nieznanymi przyczynami lub znacznie zwiększy się masa ciała pacjentki.

### **Nowotwór**

Obserwowano nieznacznie częstsze występowanie raka piersi u kobiet przyjmujących złożone środki antykoncepcyjne, ale nie stwierdzono, czy było to spowodowane stosowaniem tabletek złożonych. Możliwe jest, że nowotwory są stwierdzane częściej u kobiet stosujących tabletki złożone, ponieważ są one częściej poddawane badaniom lekarskim piersi. Po przerwaniu stosowania tabletki złożonej zwiększone ryzyko stopniowo maleje.

Istotne jest, aby często badać piersi oraz zgłaszać się do lekarza w przypadku wycucia jakichkolwiek guzków. Należy również poinformować lekarza, jeśli u osoby blisko spokrewnionej występuje lub kiedykolwiek występował rak piersi (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

W rzadkich przypadkach, u kobiet które przyjmowały tabletki antykoncepcyjne, występowały łagodne (niezłośliwe) nowotwory wątroby, a w jeszcze rzadszych przypadkach złośliwe nowotwory wątroby. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia nietypowego i silnego bólu brzucha.

Rak szyjki macicy jest wywoływany przez zakażenie wirusem ludzkiego brodawczaka (HPV). Opisywano częstsze występowanie raka szyjki macicy u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne przez więcej niż 5 lat. Nie wiadomo, czy wynika to ze stosowania hormonalnych leków antykoncepcyjnych czy innych czynników takich jak różne zachowania seksualne.

### **Oponiaki**

Stosowanie octanu nomegestrolu zostało powiązane z rozwojem zazwyczaj łagodnego guza warstwy tkanki między mózgiem a czaszką (oponiak). Ryzyko to zwiększa się zwłaszcza podczas dłuższego stosowania dużych dawek (kilka lat). Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, lekarz przerwie leczenie lekiem Zoely (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Zoely”). Jeśli pacjentka zauważy jakiegokolwiek objawy, takie jak zmiany w widzeniu (np. widzenie podwójne lub niewyraźne), utrata słuchu lub dzwonienie w uszach, utrata węchu, bóle głowy, który nasilają się z czasem, utrata pamięci, drgawki, osłabienie rąk lub nóg, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.



### **Zaburzenia psychiczne**

Niektóre kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym lek Zoely, zgłaszały depresję lub obniżenie nastroju. Depresja może mieć ciężki przebieg, a czasami prowadzić do myśli samobójczych. Jeśli wystąpią zmiany nastroju i objawy depresji, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszej porady medycznej.

### **Wyniki badań laboratoryjnych**

Pacjentki skierowane na badania krwi lub moczu powinny poinformować lekarza o stosowaniu leku Zoely, ponieważ może on wpływać na wyniki niektórych badań.

### **Dzieci i młodzież**

Brak dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Zoely a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy również poinformować inne osoby należące do fachowego personelu medycznego przepisujące lub wydające inny lek o przyjmowaniu leku Zoely.

- Niektóre leki mogą zmniejszać skuteczność antykoncepcyjną leku Zoely lub mogą powodować nieoczekiwane krwawienia. Są to leki stosowane w leczeniu:
  - padaczki (np. primidon, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, okskarbazepina, topiramata, felbamat);
  - gruźlicy (np. ryfampicyna);
  - zakażenia wirusem HIV (np. ryfabutyna, rytonawir, efawirenz);
  - zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. inhibitory proteazy);
  - innych chorób zakaźnych (np. gryzeofulwina);
  - wysokiego ciśnienia tętniczego krwi w naczyniach krwionośnych płuc, zwanego nadciśnieniem płucnym (bozentan).
- Preparaty ziołowe zawierające wyciąg z dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą również powodować nieskuteczność leku Zoely. Przed rozpoczęciem stosowania preparatów ziołowych zawierających wyciąg z dziurawca, podczas stosowania leku Zoely, należy skonsultować się z lekarzem.
- Jeśli pacjentka przyjmuje leki lub leki ziołowe, które mogą zmniejszać skuteczność leku Zoely, należy stosować także antykoncepcję mechaniczną. Ponieważ wpływ innego leku na Zoely może utrzymywać się do 28 dni po przerwaniu stosowania leku, konieczne jest stosowanie w tym czasie dodatkowej antykoncepcji mechanicznej.
- Niektóre leki mogą zwiększać stężenia substancji czynnych leku Zoely we krwi. Nie zmniejsza to skuteczności tabletki, ale należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leków przeciwwgrzybiczych zawierających ketokonazol.
- Lek Zoely może również wpływać na działanie innych leków, takich jak lek przeciwpadaczkowy – lamotrygina.
- Schemat leczenia skojarzonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz schemat leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru może powodować zwiększenie parametrów czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych krwi (zwiększona aktywność enzymu wątrobowego AlAT) u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol. Lek Zoely zawiera estradiol zamiast etynyloestradiolu. Nie wiadomo, czy zwiększona aktywność enzymu wątrobowego AlAT może wystąpić podczas stosowania leku Zoely jednocześnie z tego rodzaju schematem leczenia skojarzonego przeciwko wirusowi HCV. Lekarz udzieli pacjentce stosownych wskazówek.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Lek Zoely nie może być stosowany u kobiet w ciąży lub które mogą być w ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku Zoely należy natychmiast przerwać stosowanie leku Zoely i skonsultować się z lekarzem.

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania leku Zoely z powodu zajścia w ciążę, patrz punkt 3 „Przerwanie stosowania leku Zoely”.

Lek Zoely nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Przed rozpoczęciem stosowania tabletek podczas karmienia piersią należy skonsultować się z lekarzem.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Zoely nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

#### **Zoely zawiera laktozę**

Jeśli pacjentka została poinformowana przez lekarza o nietolerancji niektórych cukrów, należy skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

### **3. Jak stosować lek Zoely**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Kiedy i w jaki sposób należy przyjmować tabletki**

Blister z lekiem Zoely zawiera 28 tabletek powlekanych: 24 białe tabletki zawierające substancje czynne (tabletki 1-24) oraz 4 żółte tabletki bez substancji czynnych (tabletki 25-28).

Rozpoczęcie stosowania nowego blistra z lekiem Zoely należy rozpoczynać od białej tabletki zawierającej substancje czynne w górnym lewym rogu (numer 1) (patrz „Start”). Spośród 7 naklejek z szarej kolumny, należy wybrać jedną naklejkę z odpowiednim dniem, od którego rozpoczyna się stosowanie leku. Na przykład, w przypadku rozpoczynania stosowania leku w środę należy zastosować naklejkę z napisem „SR”. Naklejkę należy nakleić na blistrze, tuż powyżej rowka z białymi tabletkami zawierającymi substancje czynne w miejscu oznaczonym „Tutaj umieść naklejkę z dniem tygodnia”. Ułatwia to sprawdzenie, czy w danym dniu została przyjęta tabletki.

Każdego dnia należy przyjmować jedną tabletkę o tej samej porze, popijając wodą w razie potrzeby. Tabletki należy przyjmować zgodnie z kierunkiem wskazywanym przez strzałkę na blistrze, tak, aby najpierw wykorzystać białe tabletki zawierające substancje czynne, a następnie żółte tabletki placebo. Krwawienie rozpocznie się podczas 4-dniowego okresu stosowania żółtych tabletek placebo (tzw. krwawienie z odstawienia). Krwawienie na ogół rozpoczyna się w ciągu 2-3 dni po zastosowaniu ostatniej białej tabletki zawierającej substancje czynne i może trwać aż do rozpoczęcia kolejnego blistra.

Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra natychmiast po przyjęciu ostatniej żółtej tabletki placebo, nawet jeśli krwawienie nie ustąpiło. Oznacza to, że nowy blister pacjentka będzie rozpoczynać tego samego dnia tygodnia oraz, że krwawienie miesięczkowe będzie występowało w przybliżeniu w te same dni każdego miesiąca.

U niektórych pacjentek krwawienie miesięczkowe może nie wystąpić każdego miesiąca podczas stosowania żółtych tabletek placebo. W przypadku codziennego stosowania leku Zoely zgodnie z powyższymi zaleceniami jest mało prawdopodobne, aby pacjentka zaszła w ciążę (patrz punkt 3 „Brak jednego krwawienia lub więcej krwawień miesięczkowych”).

#### Rozpoczęcie pierwszego opakowania leku Zoely

##### Jeśli pacjentka nie stosowała antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu

Przyjmowanie leku Zoely należy rozpocząć w pierwszym dniu cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Jeśli pacjentka rozpoczęła stosowanie leku Zoely w pierwszym dniu cyklu miesięczkowego, ochrona antykoncepcyjna działa natychmiast. Nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

### Przejscie z innego zlozonego doustnego srodka antykoncepcyjnego (tabletki zlozona, pierścien dopochwowy lub plaster przezskorny)

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania leku Zoely w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego leku antykoncepcyjnego (oznacza to brak przerwy w przyjmowaniu tabletek). Jeśli obecnie przyjmowany lek antykoncepcyjny zawiera tabletki bez substancji czynnej (placebo), można rozpocząć przyjmowanie leku Zoely w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej **substancje czynne** (w razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą). Przyjmowanie tabletek Zoely można rozpocząć później, jednak nigdy nie później niż w następnym dniu po okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek obecnie przyjmowanego leku antykoncepcyjnego (lub w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki placebo obecnie przyjmowanego leku antykoncepcyjnego). W przypadku kobiet stosujących wcześniej pierścien dopochwowy lub plaster przezskorny, należy rozpocząć przyjmowanie leku Zoely w dniu usunięcia pierścienia lub plastra. Można również rozpocząć przyjmowanie tabletek później, jednak nie później niż termin ponownego założenia pierścienia lub plastra.

W przypadku przestrzegania powyższych zaleceń nie jest konieczne stosowanie dodatkowej metody antykoncepcyjnej. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących ochrony antykoncepcyjnej należy zwrócić się do lekarza.

### Gdy w poprzednim cyklu stosowano srodki antykoncepcyjne zawierajace wyklaczenie progestagen (minitabletki)

Pacjentka stosujaca srodki antykoncepcyjne zawierajace wyklaczenie progestagen moze przejść na stosowanie leku Zoely w dowolnym dniu cyklu, rozpoczynajac przyjmowanie leku następnego dnia. Jednak konieczne jest stosowanie również antykoncepcji mechanicznej (np. prezerwatywy) przez pierwsze 7 dni przyjmowania leku Zoely.

### Przejscie z produktu zawierajacego wyklaczenie progestagen (iniekcja, implant) lub wewnatrzmacicznego systemu hormonalnego (IUS, ang. Intra Uterine System)

Przyjmowanie leku Zoely mozna rozpocząć w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia, w dniu usunięcia implantu lub IUS. W przypadku odbywania stosunków płciowych konieczne jest stosowanie również antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania leku Zoely.

### Po porodzie

Przyjmowanie leku Zoely należy rozpocząć pomiędzy 21. i 28. dniem po porodzie. W przypadku rozpoczęcia przyjmowania leku później niż po 28 dniach należy również stosować antykoncepcję mechaniczną (np. prezerwatywę) przez pierwsze 7 dni przyjmowania leku Zoely. Gdyby jednak przed rozpoczęciem stosowania leku Zoely doszło do stosunku płciowego, należy najpierw sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży, lub należy poczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego. W przypadku karmienia piersią i zamiaru rozpoczęcia stosowania leku Zoely po porodzie, patrz punkt 2 „Ciąża i karmienie piersią”.

W przypadku wątpliwości dotyczących rozpoczęcia stosowania leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

### Po poronieniu lub aborcji

Należy skonsultować się z lekarzem.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zoely**

Brak doniesień o szkodliwym działaniu po przyjęciu większej niż zalecana dawki leku Zoely.

W przypadku zastosowania kilku tabletek jednocześnie mogą wystąpić mdłości (nudności), wymioty lub krwawienie z pochwy. W przypadku przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Zoely lub jeśli pacjentka zauważy, że dziecko przyjęło tabletki, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Pominięcie zastosowania leku Zoely**

Poniższe zalecenia dotyczą wyłącznie pominięcia zastosowania **białej tabletki zawierającej substancje czynne**:

- jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 24 godziny**, ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Należy możliwie jak najszybciej zażyć tabletkę, a następnie kontynuować stosowanie tabletek o zwykłej porze.

- jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **24 godziny lub więcej**, ochrona antykoncepcyjna może ulec zmniejszeniu. Im więcej tabletek pominięto, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę. Szczególnie duże ryzyko zajścia w ciążę występuje w przypadku pominięcia **białej** tabletki zawierającej substancje czynne na początku lub na końcu blistra z tabletkami. Należy zatem postępować zgodnie z poniższymi wskazówkami.

*Dzień 1-7 stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne (patrz rysunek i schemat)*

Należy możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą białą tabletkę zawierającą substancje czynne, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, i kontynuować przyjmowanie kolejnych o zwykłej porze. Jednakże konieczne jest stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji (np. prezerwatywy) jako dodatkowego zabezpieczenia przez kolejnych 7 dni prawidłowego przyjmowania tabletek.

Jeśli pacjentka odbyła stosunek płciowy w tygodniu przed pominięciem zastosowania tabletek, istnieje prawdopodobieństwo zajścia lub bycia w ciąży. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

*Dzień 8-17 stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne (patrz rysunek i schemat)*

Należy jak najszybciej przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę (nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie) i przyjmować kolejne o zwykłej porze. Jeśli tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominiętą tabletkę, ochrona przed zajściem w ciążę nie ulega zmniejszeniu, zatem nie jest konieczne stosowanie dodatkowej metody antykoncepcyjnej. Jeśli jednak pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy stosować dodatkowo metodę mechaniczną, np. prezerwatywę przez kolejnych 7 dni prawidłowego przyjmowania tabletek.

*Dzień 18-24 stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne (patrz rysunek i schemat)*

Istnieje szczególnie duże ryzyko zajścia w ciążę w przypadku pominięcia stosowania białych tabletek zawierających substancje czynne na krótki okres przed rozpoczęciem okresu przyjmowania żółtych tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej.

Można skorzystać z jednej z opisanych poniżej dwóch opcji. Nie trzeba stosować dodatkowej metody antykoncepcji, jeśli tabletki przyjmowane były prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominiętą tabletkę. W przeciwnym wypadku, należy skorzystać z pierwszej opcji i stosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji (np. prezerwatywę) jako dodatkową metodę antykoncepcji przez kolejnych 7 dni prawidłowego przyjmowania tabletek.

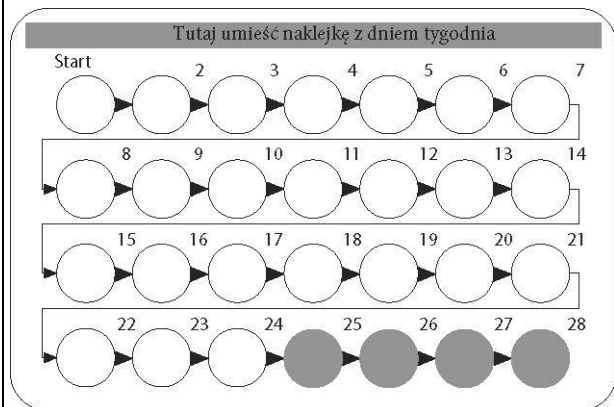
*Opcja 1:* Należy możliwie jak najszybciej przyjąć ostatnią pominiętą białą tabletkę zawierającą substancje czynne, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, i kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. Następnego dnia po zażyciu ostatniej białej tabletki zawierającej substancje czynne z opakowania należy przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania, tzn. należy **pomiąć przyjmowanie żółtych tabletek placebo**. Do czasu wykorzystania żółtych tabletek z drugiego opakowania może nie wystąpić krwawienie tylko niewielkie krwawienie lub krwawienie podobne do miesięczkowego podczas przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne.

*Opcja 2:* Należy przestać przyjmować białe tabletki zawierające substancje czynne i rozpocząć przyjmowanie żółtych tabletek placebo przez maksymalnie 3 dni tak, aby całkowita liczba tabletek placebo oraz pominiętych białych tabletek zawierających substancje czynne wyniosła nie więcej niż 4. Po zakończeniu okresu przyjmowania żółtych tabletek placebo należy rozpocząć kolejny blister.

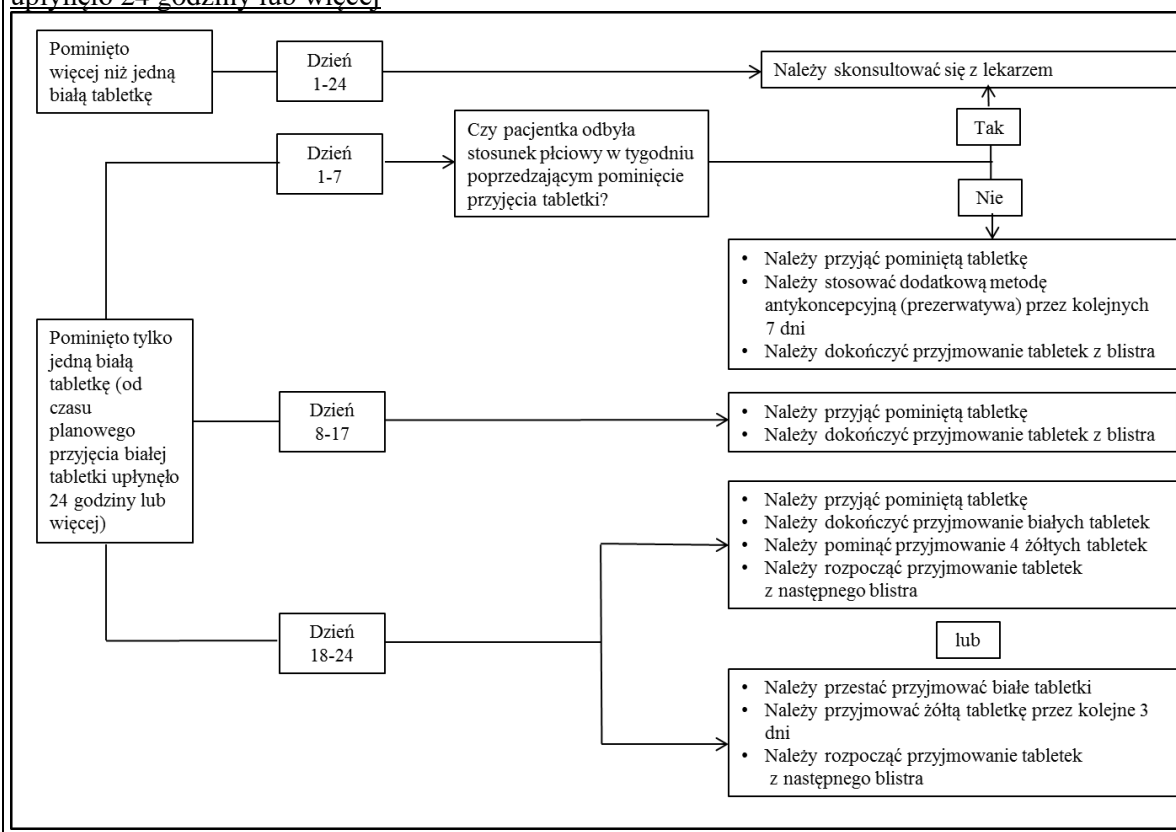
Jeśli kobieta nie jest pewna co do liczby pominiętych białych tabletek zawierających substancje czynne, powinna skorzystać z pierwszej opcji, przez kolejne 7 dni stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę, jako dodatkową metodę antykoncepcyjną i skontaktować się z lekarzem (ponieważ możliwe jest, że pacjentka nie jest chroniona przed zajściem w ciążę). Pominięcie przyjęcia białej tabletki zawierającej substancje czynne oraz brak spodziewanego krwawienia miesięczkowego podczas przyjmowania żółtych tabletek placebo z tego samego blistra z tabletkami, może świadczyć, że doszło do zapłodnienia. Przed rozpoczęciem stosowania tabletek z kolejnego blistra należy skonsultować się z lekarzem.

Poniższe zalecenia dotyczą wyłącznie pominięcia zastosowania żółtych tabletek placebo  
 Ostatnie 4 żółte tabletki z czwartego rzędu to tabletki placebo, które nie zawierają substancji czynnych. W przypadku pominięcia tych tabletek ochrona antykoncepcyjna leku Zoely nie ulega zmniejszeniu. Pominięte tabletki placebo należy wyrzucić i rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra o zwykłej porze.

### Rysunek



### Schemat: jeżeli od czasu planowego przyjęcia białych tabletek zawierających substancje czynne upłynęło 24 godziny lub więcej



### Wymioty lub ciężka biegunka

W razie wymiotów w ciągu 3-4 godzin od przyjęcia białej tabletki zawierającej substancje czynne lub w razie ciężkiej biegunki istnieje ryzyko, że wchłanianie substancji czynnych tabletek Zoely do organizmu może nie być całkowite. Jest to sytuacja podobna do pominięcia białej tabletki zawierającej substancje czynne. Po ustąpieniu wymiotów lub biegunki należy możliwie najszybciej przyjąć kolejną białą tabletkę zawierającą substancje czynne z zapasowego blistra. W miarę możliwości należy to zrobić w ciągu 24 godzin od zwykłej pory planowego przyjęcia tabletki. Następną tabletkę należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli nie jest to możliwe bądź upłynęło 24 godziny lub więcej, należy

postąpić zgodnie z zaleceniami podanymi w części zatytułowanej „Pominięcie zastosowania leku Zoely”. W razie ciężkiej biegunki należy zwrócić się do lekarza.

Żółte tabletki to tabletki placebo, które nie zawierają substancji czynnych. Jeśli wymioty lub ciężka biegunka wystąpią w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu żółtej tabletki placebo, ochrona antykoncepcyjna leku Zoely nie zmienia się.

### **Opóźnianie krwawienia**

Nawet jeśli nie jest to zalecane, można opóźnić dzień wystąpienia krwawienia poprzez nieprzyjmowanie żółtych tabletek placebo z czwartego rzędu blistra i przejście od razu do nowego blistra leku Zoely. Podczas przyjmowania tabletek z drugiego blistra może wystąpić lekkie krwawienie lub krwawienie podobne do miesięczkowego. Jeśli pacjentka chce, aby dzień wystąpienia krwawienia rozpoczął się w trakcie przyjmowania tabletek z drugiego blistra, powinna przestać przyjmować białe tabletki z substancjami czynnymi i rozpocząć przyjmowanie żółtych tabletek placebo. Przyjmowanie tabletek z drugiego blistra należy zakończyć, przyjmując 4 żółte tabletki placebo, a następnie rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego (trzeciego) blistra. **Jeśli pacjentka nie jest pewna co robić, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.**

### **Przesunięcie początku krwawienia miesięczkowego**

W przypadku prawidłowego przyjmowania tabletek, krwawienie miesięczne rozpocznie się w trakcie przyjmowania placebo. Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień, można skrócić okres przyjmowania tabletek placebo, tj. dni, w których przyjmuje się żółte tabletki, ale nigdy nie wolno wydłużać tej liczby (4 dni to maksymalny czas przyjmowania placebo).

Na przykład, jeśli pacjentka rozpoczyna przyjmowanie żółtych tabletek placebo w piątek i chce zmienić ten dzień na wtorek (3 dni wcześniej), to musi rozpocząć stosowanie nowego blistera 3 dni wcześniej niż zazwyczaj. W przypadku skrócenia okresu przyjmowania żółtych tabletek placebo, krwawienie może nie występować. Może jednak wystąpić niewielkie krwawienie lub krwawienie podobne do miesięczkowego podczas przyjmowania białych tabletek zawierających substancje czynne z kolejnego blistra.

**Jeśli pacjentka nie jest pewna co robić, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.**

### **Nieoczekiwane krwawienie**

W przypadku wszystkich złożonych leków antykoncepcyjnych, pomiędzy krwawieniami miesięczkowymi może występować nieregularne krwawienie z pochwy (plamienie lub krwawienie międzymiesięczkowe). Konieczne może być stosowanie ochrony higienicznej, ale tabletki należy przyjmować zgodnie z zaleceniami. Nieregularne krwawienia z pochwy na ogół ustępują po okresie adaptacji (na ogół po około 3 miesiącach). Jeśli krwawienie nie ustępuje, nasila się lub występuje ponownie należy skonsultować się z lekarzem.

### **Brak jednego krwawienia lub więcej krwawień miesięczkowych**

Badania kliniczne leku Zoely wykazały, że czasami możliwy jest brak regularnego krwawienia miesięczkowego po dniu 24.

- W przypadku prawidłowego przyjmowania tabletek, braku wymiotów lub ciężkiej biegunki, lub stosowania innych leków, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest bardzo niskie. Należy kontynuować dotychczasowe stosowanie leku Zoely. Patrz także punkt 3 „Wymioty lub ciężka biegunka” lub punkt 2 „Zoely a inne leki”.
- W przypadku **nieprzyjmowania** wszystkich tabletek zgodnie z zaleceniami lub w przypadku braku dwóch krwawień miesięczkowych z rzędu mogło dojść do zajścia w ciążę. Należy wówczas natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy rozpoczynać kolejnego blistra leku Zoely dopóki lekarz nie wykluczy ciąży.

### **Przerwanie stosowania leku Zoely**

Przyjmowanie leku Zoely można przerwać w dowolnej chwili. Jeśli pacjentka nie planuje zajścia w ciążę, powinna najpierw skonsultować się z lekarzem odnośnie innych metod antykoncepcyjnych. W przypadku przerwania stosowania leku Zoely ze względu na planowanie zajścia w ciążę, przed zajściem w ciążę najlepiej odczekać do wystąpienia pierwszego naturalnego krwawienia miesięczkowego.

Ułatwi to określenie terminu porodu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w szczególności ciężkich lub uporczywych, albo w przypadku zmiany stanu zdrowia, która może być spowodowana stosowaniem leku Zoely, należy skonsultować się z lekarzem.

U wszystkich kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne ryzyko powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa) lub w naczyniach tętniczych (tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa) jest zwiększone. Dokładniejsze informacje dotyczące różnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych podano w punkcie 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zoely”.

Następujące działania niepożądane wiążano ze stosowaniem leku Zoely:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- trądzik
- zaburzenia miesiączkowania (np. brak lub nieregularne)

Częste działania niepożądane (mogą występować najwyżej u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie popędu płciowego, depresja (obniżenie nastroju), zmiany nastroju
- ból głowy lub migrena
- nudności (mdłości)
- obfite miesiączki, ból piersi, ból miednicy
- przyrost masy ciała

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować najwyżej u 1 na 100 pacjentów):

- zwiększony apetyt, zatrzymywanie płynów (obrzęk)
- uderzenia gorąca
- obrzęk brzucha
- nadmierne pocenie, łysienie, swędzenie, suchość skóry, tłusta skóra
- uczucie ciężkości w kończynach
- regularne, ale skąpe krwawienia miesiączkowe; powiększenie piersi, guzki piersi, wytwarzanie mleka pomimo braku ciąży, zespół przedmiesiączkowy, ból podczas stosunku, suchość pochwy lub sromu, skurcz macicy
- drażliwość
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Rzadkie działania niepożądane (mogą występować najwyżej u 1 na 1000 pacjentów):

- niebezpieczne zakrzepy krwi w naczyniach żylnych lub tętniczych, na przykład:
  - w naczyniach kończyny dolnej lub stopy (zakrzepica żył głębokich)
  - w naczyniach płucnych (zatorowość płucna)
  - zawał serca
  - udar mózgu
  - mini udar lub krótkotrwałe objawy przypominające udar mózgu znane jako przemijający napad niedokrwienia mózgu;
  - zakrzepy krwi w naczyniach wątroby, żołądka i (lub) jelit, nerek albo oka.

Prawdopodobieństwo powstania zakrzepów krwi może być większe w przypadku występowania jakichkolwiek innych czynników powodujących jego wzrost. (Więcej informacji na temat czynników związanych ze zwiększeniem ryzyka powstania zakrzepów oraz objawów zakrzepicy podano w punkcie 2).

- zmniejszony apetyt
- zwiększenie popędu płciowego
- zaburzenia koncentracji
- suche oczy, nietolerancja soczewek kontaktowych
- suchość w jamie ustnej
- złoto-brązowe plamy pigmentacyjne, głównie na twarzy, nadmierne owłosienie
- nieprzyjemny zapach z pochwy, uczucie dyskomfortu pochwy lub sromu
- uczucie głodu
- choroba pęcherzyka żółciowego

U osób stosujących lek Zoely zgłaszano przypadki reakcji alergicznych (nadwrażliwości), ale częstość ich występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Szczegółowe informacje dotyczące potencjalnych działań niepożądanych ze strony cyklu miesięczkowego (np. brak lub nieregularność) podczas stosowania leku Zoely opisano w punkcie 3 „Kiedy i w jaki sposób należy przyjmować tabletki”, „Nieoczekiwane krwawienie” oraz „Brak jednego lub więcej krwawień miesięczkowych”).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Zoely**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: EXP i na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Tabletek złożonych (w tym tabletek Zoely), które nie są już potrzebne, nie należy wyrzucać do kanalizacji. Zawarte w tabletkach hormonalne substancje czynne mogą mieć niekorzystny wpływ na środowisko wodne. Lek należy zwrócić do apteki lub usunąć w inny bezpieczny sposób, zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Zoely**

- Substancjami czynnymi leku są: nomegestrolu octan i estradiol  
Biała tabletki powlekana zawierająca substancje czynne: Każda tabletki zawiera 2,5 mg nomegestrolu octanu i 1,5 mg estradiolu (w postaci półwodnej).  
Żółta tabletki powlekana placebo: Tabletki nie zawierają substancji czynnych.
- Pozostałe składniki to:  
Rdzeń tabletki (białe tabletki powlekane zawierające substancje czynne oraz żółte tabletki powlekane placebo)  
Laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Zoely zawiera laktozę”), celuloza mikrokryształiczna (E460), krospowidon (E1201), talk (E553b), magnezu stearynian (E572) i krzemionka koloidalna bezwodna  
Otoczka tabletki (białe tabletki powlekane zawierające substancje czynne):  
Alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350 i talk (E553b)



Otoczka tabletki (żółte tabletki powlekane placebo):

Alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czarny (E172)

**Jak wygląda lek Zoely i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane (tabletki) zawierające substancje czynne są białe i okrągłe. Tabletki są oznaczone symbolem „ne” po każdej stronie.

Tabletki powlekane placebo są żółte i okrągłe. Tabletki są oznaczone symbolem „p” po każdej stronie. Lek Zoely jest dostępny w blistrach zawierających 28 tabletek powlekanych (24 białe tabletki powlekane zawierające substancje czynne oraz 4 żółte tabletki powlekane placebo) w opakowaniu kartonowym. Opakowania zawierające: 28, 84, 168 i 364 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

*Podmiot odpowiedzialny*

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlandia

*Wytwórca*

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Polska

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Holandia

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**Aneks IV**  
**Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Octan nomegestrolu (NOMAC) i octan chlormadynonu (CMA) są pochodnymi progesteronu o działaniu przeciwgonadotropowym. Obie te progestyny wykazują dodatkowo działanie przeciwestrogenowe, a także antyandrogenne. Wykazano, że ich działanie antyandrogenne wynosi 30% (CMA) i 90% (NOMAC) w porównaniu z octanem cyproteronu (CPA), który został wyznaczony jako referencyjna progestyna antyandrogena o 100% działaniu antyandrogenym u wykastrowanych szczurów otrzymujących androgeny (Kuhl 2005).

Zatwierdzone wskazania do stosowania octanu nomegestrolu i octanu chlormadynonu w monoterapii lub w skojarzeniu z estradiolem lub etynyloestradiolem różnią się w zależności od mocy i w zależności od kraju. Ogólnie są one wskazane do stosowania w leczeniu zaburzeń ginekologicznych i menstruacyjnych, w hormonalnej terapii zastępczej oraz – w mniejszych dawkach – jako antykoncepcja hormonalna.

Oponiak to rzadki nowotwór mózgu, który powstaje z opon mózgowo-rdzeniowych. Chociaż większość oponiaków to łagodne guzy, ich umiejscowienie śródczaszkowe może prowadzić do poważnych i potencjalnie śmiertelnych skutków. Prawdopodobieństwo rozwoju tej choroby u kobiet jest około dwa razy większe niż u mężczyzn, co wskazuje na rolę hormonów płciowych w jej patofizjologii.

Ryzyko wystąpienia oponiaka związane ze stosowaniem octanu nomegestrolu jest znane od 2018 r. Zostało ono wówczas poruszone podczas oceny PSUSA (PSUSA/00002181/201801) obejmującej produkty z nomegestrolem w monoterapii i uwzględnione w drukach informacyjnych (PI). W międzyczasie w niektórych publikacjach zgłaszano przypadki regresji oponiaka po przerwaniu stosowania nomegestrolu, sugerujące hormonalną/progestynową rolę leku w rozwoju tego nowotworu. Ponadto ryzyko to omówiono w ramach oceny PSUSA dotyczącej nomegestrolu w skojarzeniu z estradiolem (PSUSA/00002182/201801), co doprowadziło do wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych, które zalecają uważne monitorowanie oponiaków w przypadku stosowania w ramach hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Druki informacyjne produktu Zoely zmieniono, aby uwzględnić to ryzyko.

Jeśli chodzi o produkty lecznicze zawierające octan chlormadynonu, w 2019 r. we Francji zaobserwowano wzrost liczby przypadków oponiaka i wdrożono dalsze działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka (RMM) na poziomie krajowym, w tym zmiany druków informacyjnych wszystkich produktów zawierających chlormadynon w dawce 5 i 10 mg w celu uwzględnienia ryzyka rozwoju oponiaka.

W celu dalszego wyjaśnienia związku między octanem chlormadynonu lub octanem nomegestrolu a ryzykiem wystąpienia oponiaka francuska grupa EPI-PHARE przeprowadziła dwa badania farmakoepidemiologiczne (Nguyen i wsp. 2021) w oparciu o dane z SNDS (Système national des données de santé – francuski krajowy system danych dotyczących zdrowia). Wyniki wskazywały na zwiększone ryzyko rozwoju oponiaków w zależności od dawki i czasu trwania leczenia octanem nomegestrolu lub octanem chlormadynonu.

W dniu 22 września 2021 r. francuski właściwy organ krajowy (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) wszczął zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających octan nomegestrolu i produktów zawierających octan chlormadynonu oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

W dniu 7 lipca 2022 r. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC**

Skuteczność octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu, także w skojarzeniu z etynyloestradiolem lub estradiolem w zatwierdzonych wskazaniach, oceniono w momencie przyznania pozwolenia w ramach procedur MAA na szczeblu centralnym i krajowym i uważa się ją za ustaloną.

Dwa ostatnie badania kohortowe przeprowadzone przez Nguyen i wsp. (2021) w celu oceny rzeczywistego wpływu przedłużonego stosowania CMA lub NOMAC na ryzyko wystąpienia oponiaka u kobiet uzupełniają dotychczasową wiedzę o precyzyjne, uporządkowane dane długoterminowe opracowane na podstawie administracyjnych danych zdrowotnych pochodzących z systemu SNDS (Système National des Données de Santé), który obejmuje około 99% francuskiej populacji. Wyniki wykazały zwiększone ryzyko rozwoju oponiaka wewnątrzczaszkowego po ekspozycji na CMA lub NOMAC w wysokiej dawce skumulowanej i przy dłuższym czasie ekspozycji, które to ryzyko potencjalnie spada po odstawieniu CMA lub NOMAC. Siła tej zależności, wyraźne efekty zależne od dawki oraz zmniejszenie ryzyka obserwowane po przerwaniu leczenia na co najmniej rok przemawiają za związkiem między ekspozycją na CMA/NOMAC a zwiększonym ryzykiem rozwoju oponiaka.

Analiza przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu również wskazuje na większe ryzyko wystąpienia oponiaka przy długotrwałym stosowaniu produktów o wysokiej dawce (CMA 5-10 mg i NOMAC 3,75-5 mg) w różnych wskazaniach. Jeśli chodzi o CMA, większość zgłoszonych przypadków odnosi się do stosowania produktu w leczeniu endometriozy. W przypadku NOMAC największa liczba zgłoszeń dotyczyła stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi (antykoncepcja i endometrioza), a następnie w zatwierdzonym leczeniu mięśniaka gładkokomórkowego macicy i obfitych krwawień miesięcznych.

Ponadto w ramach analizy EudraVigilance (EV) dotyczącej przypadków oponiaka zgłoszonych w kontekście stosowania produktów leczniczych zawierających CMA lub NOMAC wyszczególniono 359 przypadków związanych z produktami zawierającymi CMA i 461 przypadków związanych z produktami zawierającymi NOMAC. Prawie wszystkie dotyczyły kobiet, w większości w wieku od 40 do 60 lat. Zgłoszenia te pochodzą głównie z Francji, a w 2019 r. nastąpił ich gwałtowny wzrost. Tylko kilka zidentyfikowanych przypadków dotyczyło produktów złożonych z niską dawką NOMAC, takich jak Zoely.

### **Produkty zawierające niską dawkę CMA (1–2 mg) lub niską dawkę NOMAC (2,5 mg)**

Ryzyko wystąpienia oponiaka związane ze stosowaniem CMA lub NOMAC zostało już potwierdzone i obecnie jest uwzględnione w drukach informacyjnych w następujący sposób:

- Produkty zawierające CMA w niskiej dawce w monoterapii: przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie.
- Produkty złożone zawierające niską dawkę NOMAC: przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie oraz ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia oponiaka.

Chociaż w ramach przeglądu nie udało się zidentyfikować zwiększonego ryzyka związanego konkretnie ze stosowaniem produktów w niskich dawkach, należy zauważyć, że w pewnych sytuacjach pacjenci mogą być narażeni na działanie produktów w małych dawkach przez długi czas, a zatem ryzyko rozwoju oponiaka związane z produktami w niskich dawkach uważa się za

potencjalne istotne. Ponieważ ryzyko rośnie wraz ze wzrostem dawki skumulowanej, PRAC uznał, że ostrzeżenie dotyczące tego ryzyka powinno się znaleźć w drukach informacyjnych produktów zawierających niską dawkę CMA (1–2 mg) lub NOMAC (2,5 mg) oraz że stosowanie tych produktów powinno być przeciwwskazane u pacjentów z oponiakami obecnie lub w wywiadzie. Należy zauważyć, że w przypadku niektórych produktów, np. produktu Zoely, w drukach informacyjnych było już uwzględnione przeciwwskazanie i ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia oponiaka, jednak PRAC zalecił wprowadzenie dalszych zmian w uzgodnionym tekście, aby odzwierciedlić obecną wiedzę i ujednolicić treści w obrębie klasy. Ponadto w przypadku produktów zawierających niską dawkę CMA lub NOMAC należy wdrożyć ukierunkowany kwestionariusz kontrolny (jeśli jeszcze nie został opracowany) dla przypadków oponiaka, aby zapewnić wysoką jakość zgłoszeń i ułatwić ocenę przyczynowości w przyszłości. PRAC określił kluczowe elementy tego ukierunkowanego kwestionariusza kontrolnego.

### **Produkty zawierające wysoką dawkę CMA (5–10 mg) lub wysoką dawkę NOMAC (3,75–5 mg)**

Choć w przypadku produktów zawierających CMA oponiaka zgłaszano jako zdarzenie rzadkie, związek przyczynowo-skutkowy między tym nowotworem a produktami zawierającymi wysoką dawkę CMA lub NOMAC uważa się za ustalony. Na tej podstawie uznaje się, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku leczenia produktami zawierającymi duże dawki należy ograniczyć do sytuacji, w których inne interwencje są niewłaściwe, przy zastosowaniu najniższej skutecznej dawki i najkrótszego czasu leczenia. Ponadto do druków informacyjnych należy dodać przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z oponiakami obecnie lub w wywiadzie, a także ostrzeżenie, że należy monitorować objawy tego nowotworu i przerwać leczenie w przypadku rozpoznania go u pacjenta. PRAC zalecił także, aby informacje o wynikach dwóch badań epidemiologicznych przeprowadzonych przez Nguyen i wsp. zostały uwzględnione w drukach informacyjnych.

W trakcie przeglądu PRAC rozważał ewentualne zalecenie monitorowania pacjentów metodą RM przed leczeniem i regularnie w trakcie leczenia CMA lub NOMAC. Jednak ze względu na obciążenie poszczególnych pacjentów i bardzo dużą liczbę badań RM, które należy wykonać w celu rozpoznania pojedynczego przypadku oponiaka u pacjenta bez żadnych objawów, z uwagi na niską częstość występowania oponiaka w trakcie stosowania CMA/NOMAC PRAC uznał, że środek ten nie byłby proporcjonalny.

W świetle wyników badań przeprowadzonych przez Nguyen i wsp. należy przypomnieć pracownikom medycznym za pośrednictwem bezpośredniego komunikatu dla pracowników opieki zdrowotnej (DHPC) o ostrzeżeniu i przeciwwskazaniu związanym z ryzykiem wystąpienia oponiaka dla wszystkich produktów oraz poinformować o nowych ograniczeniach stosowania produktów zawierających wysokie dawki CMA lub NOMAC. DHPC ma być rozpowszechniany wspólnie przez podmioty odpowiedzialne w każdym państwie członkowskim. Informacje te należy przekazać endokrynologom, ginekologom, lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej, stowarzyszeniom naukowym i wszelkim innym właściwym grupom docelowym, które należy dokładniej zdefiniować na poziomie krajowym.

Na koniec PRAC rozważył potrzebę dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu oceny skuteczności proponowanych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka i uznał, że wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny analizować wskaźniki przepisywania leków i wiedzę lekarzy przepisujących oraz oceniać skuteczność nowo wprowadzonych RMM w przyszłych raportach PSUR dotyczących odpowiednich substancji czynnych.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do wszystkich produktów zawierających octan chlormadynonu i produktów zawierających octan nomegestrolu.
- PRAC dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia oponiaka w trakcie lub po zakończeniu stosowania produktów leczniczych zawierających octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu w monoterapii lub w skojarzeniu, w szczególności badań epidemiologicznych, w tym badań dotyczących francuskiego systemu ubezpieczenia zdrowotnego (CNAM), a także opisów przypadków i danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne po wprowadzeniu do obrotu.
- Na podstawie tych danych PRAC stwierdził, że bezwzględne ryzyko wystąpienia oponiaka w wyniku leczenia produktami zawierającymi octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu pozostaje niskie. Ryzyko to rośnie jednak wraz ze wzrostem dawek skumulowanych i czasem trwania leczenia octanem chlormadynonu lub nomegestrolu. PRAC zauważył też, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia.
- W związku z tym PRAC zalecił, aby stosowanie produktów zawierających wysokie dawki octanu chlormadynonu (5–10 mg) lub octanu nomegestrolu (3,75–5 mg) ograniczało się do sytuacji, w których alternatywne metody leczenia lub interwencje są nieodpowiednie. Leczenie należy ograniczyć do najniższej skutecznej dawki i najkrótszego czasu trwania. Ponadto Komitet zalecił, aby stosowanie tych produktów w dużych dawkach było przeciwwskazane u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie.
- PRAC stwierdził również, że choć nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia oponiaka w wyniku stosowania produktów leczniczych zawierających octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu w niskich dawkach w monoterapii lub w skojarzeniu, to w pewnych sytuacjach pacjenci mogą być narażeni na działanie takich produktów przez długi czas. Biorąc pod uwagę fakt, że ryzyko rośnie wraz ze wzrostem dawek skumulowanych octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu, Komitet zalecił, aby stosowanie produktów zawierających niskie dawki octanu chlormadynonu (1–2 mg) lub octanu nomegestrolu (2,5 mg) było przeciwwskazane również u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie.
- Komitet zalecił wprowadzenie dalszych aktualizacji w drukach informacyjnych produktów zawierających octan chlormadynonu i produktów zawierających octan nomegestrolu w celu uwzględnienia obecnego stanu wiedzy na temat ryzyka wystąpienia oponiaka.
- Komitet zalecił, aby wszystkie podmioty odpowiedzialne oceniły skuteczność nowo wprowadzonych RMM w przyszłych raportach PSUR dla odpowiednich substancji czynnych.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających octan chlormadynonu i produktów zawierających octan nomegestrolu pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia opisanych powyżej zmian w drukach informacyjnych.

Rozesłane zostanie DHPC informujące pracowników medycznych o powyższych zaleceniach.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających octan chlormadynonu i produktów zawierających octan nomegestrolu.

### **Opinia CHMP**

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających nomegestrol i produktów leczniczych zawierających chlormadynon pozostaje

korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek w drukach informacyjnych i warunków opisanych powyżej.

W związku z tym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających nomegestrol i produktów leczniczych zawierających chlormadynon.