

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoely 2,5 mg/1,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna bílá tableta obsahuje nomegestrolu acetat 2,5 mg a estradiolum 1,5 mg (jako estradiolum hemihydricum).

Jedna žlutá tableta s placebem neobsahuje léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna bílá aktivní tableta obsahuje 57,7 mg monohydrátu laktózy.

Jedna žlutá tableta s placebem obsahuje 61,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Aktivní tableta je bílá, kulatá a na obou stranách označená „ne”.

Tableta s placebem je žlutá, kulatá a na obou stranách označena „p”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Zoely má být provedeno s ohledem na jednotlivé současné rizikové faktory ženy, zvláště rizikové faktory pro žilní tromboembolii (VTE), a na to, jaké je riziko VTE u přípravku Zoely v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální antikoncepce (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Užívá se jedna tableta denně 28 po sobě následujících dní. Každé balení obsahuje nejprve 24 bílých aktivních tablet, po kterých následují 4 žluté tablety s placebem. Každé následující balení se začíná užívat ihned po užití poslední tablety předchozího balení bez přerušení každodenního užívání tablety a bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení obvykle začíná druhý až třetí den po užití poslední bílé tablety a nemusí být v době zahájení užívání nového balení ještě ukončeno. Viz „Kontrola cyklu“ v bodě 4.4.

Zvláštní skupiny pacientek

Porucha funkce ledvin

Ačkoli nejsou údaje od pacientek s poruchou funkce ledvin k dispozici, porucha funkce ledvin pravděpodobně neovlivňuje eliminaci nomegestrol-acetátu a estradiolu.

Porucha funkce jater

U pacientek s jaterní insuficiencí nebyla provedena žádná klinická hodnocení. Protože u pacientek se závažným jaterním onemocněním může být narušen metabolismus steroidních hormonů, použití

přípravku Zoely není u těchto žen indikováno, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí do normálního rozmezí (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. Použití přípravku Zoely u dětí a premenarchálních dospívajících není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Jak se přípravek Zoely užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu nezávisle na jídle. Tablety se mají užívat v pořadí vyznačeném na blistru a zapít tekutinou podle potřeby. K dispozici jsou štítky s označením 7 dnů v týdnu. Žena si má zvolit ten štítek, který je označen dnem, kdy začíná tablety užívat a nalepit jej na blistr.

Jak zahájit užívání přípravku Zoely

Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den menstruačního cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Přitom nejsou nutná žádná další antikoncepční opatření.

Přechod z jiného CHC přípravku (kombinovaná perorální antikoncepce (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)

Žena má zahájit užívání přípravku Zoely nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího COC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě předchozího použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena zahájit užívání přípravku Zoely přednostně v den jejich odstranění, ale nejpozději v den, kdy měla být provedena další aplikace.

Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze gestagen (minipilulka, implantát, injekce) nebo z intrauterinního systému uvolňující gestagen (IUS)

Z minipilulky může žena přejít kterýkoli den a užívání přípravku Zoely má být zahájeno následující den. Implantát nebo IUS může být vyjmut kdykoli a užívání přípravku Zoely má být zahájeno v den vyjmutí. Při změně z injekční antikoncepce má být užívání přípravku Zoely zahájeno v den, kdy měla být podána další injekce. Ve všech těchto případech má být ženě doporučeno, aby používala navíc bariérovou metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dnů nepřerušovaného užívání bílých aktivních tablet.

Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání tablet okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další antikoncepční opatření.

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Doporučuje se, aby ženy zahájily užívání tablet 21. až 28. den po porodu nebo potratu v druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, doporučuje se, aby byla navíc použita bariérová metoda antikoncepce po dobu prvních 7 dnů nepřerušovaného užívání bílých aktivních tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, má být před zahájením užívání COC vyloučeno těhotenství nebo má žena počkat do prvního menstruačního krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Následující doporučení se týká pouze vynechání bílých aktivních tablet:

Pokud se žena při užití kterékoliv aktivní tablety opozdí o méně než 24 hodin, není antikoncepční ochrana narušena. Žena má užít tabletu okamžitě, jakmile si to uvědomí, a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Pokud se žena při užití kterékoliv aktivní tablety opozdí o 24 hodin a více, antikoncepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

- K dosažení odpovídající suprese hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušovaného užívání „bíлых aktivních tablet“.
- Čím více „bíлых aktivních tablet“ je vynecháno a čím blíže jsou vynechané tablety čtyřem žlutým tabletám s placebem, tím vyšší je riziko otěhotnění.

1. - 7. den

Uživatelka má užít poslední vynechanou bílou tabletu co nejdříve poté, co si na ni vzpomene, i kdyby měla užít dvě tablety současně. Poté bude pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc má být použita bariérová metoda antikoncepce, například kondom, do doby, dokud není dokončeno 7denní nepřerušované užívání bíлых tablet. Pokud došlo k pohlavnímu styku v předcházejících 7 dnech, má být zvážena možnost těhotenství.

8. - 17. den

Uživatelka má užít poslední vynechanou bílou tabletu co nejdříve poté, co si na ni vzpomene, i kdyby měla užít dvě tablety současně. Poté bude pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena v 7 dnech předcházejících první vynechané tabletě užívala svoje tablety správně, není třeba dělat žádná další antikoncepční opatření. Pokud však vynechala více než 1 tabletu, má dostat pokyn, aby používala ještě další antikoncepční metodu, dokud neuplyne 7 dní nepřerušovaného užívání bíлых tablet.

18. - 24. den

Vzhledem k tomu, že následuje fáze žlutých tablet s placebem, hrozí riziko snížené spolehlivosti. Úpravou rozvrhu užívání tablet je však stále možné předejít snížení antikoncepční ochrany. Pokud bude uživatelka postupovat podle některé z následujících dvou možností, nebude tedy třeba používat žádnou další antikoncepční metodu, avšak za podmínky, že během 7 dní předcházejících první vynechané tabletě žena užívala všechny tablety správně. Není-li tomu tak, má postupovat podle první z těchto dvou možností a po dalších 7 dní používat současně další antikoncepční metodu.

1. Uživatelka má užít poslední vynechanou tabletu co nejdříve poté, co si na ni vzpomene, i kdyby měla užít dvě tablety současně. Poté bude pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu až do využívání aktivních tablet. Čtyři tablety s placebem z poslední řady musí vyhodit. Rovnou musí začít s dalším blistrem. Není pravděpodobné, že by u uživatelky došlo ke krvácení z vysazení, dokud nevyužívá tablety z oddílu aktivních tablet ve druhém balení, může však u ní ve dnech, kdy užívá tablety, docházet ke špinění nebo průnikovému krvácení.
2. Ženě je také možné poradit, aby přestala užívat aktivní tablety z aktuálního blistru. Má pak užívat tablety s placebem z poslední řady maximálně 3 dny tak, aby celkový počet tablet placeba a vynechaných bíлых tablet nebyl větší než 4, a pak pokračovat v dalším blistru.

Pokud žena vynechala tablety a pak neměla žádné krvácení z vysazení ve fázi užívání tablet s placebem, má být zvážena možnost těhotenství.

Upozornění: Pokud si uživatelka není jistá počtem nebo barvou vynechaných tablet a kterým z pokynů se má řídit, má se používat bariérová metoda antikoncepce, dokud neuplyne 7 dní nepřerušovaného užívání bíлых aktivních tablet.

Následující doporučení se týká pouze vynechání žlutých tablet s placebem

Antikoncepční ochrana není snížena. Žluté tablety z poslední (4.) řady blistru mohou být vynechány. Avšak vynechané tablety mají být zlikvidovány, aby nedošlo k náhodnému prodloužení fáze tablet s placebem.

Doporučení v případě gastrointestinálních potíží

V případě závažnějších gastrointestinálních potíží (např. zvracení nebo průjem) nemusí být absorpce léčivých látek úplná a má být použita další antikoncepční opatření.

Dojde-li během 3 – 4 hodin po užití bíлых tablet ke zvracení, tableta se má považovat za vynechanou a má se co nejdříve užít tableta nová. Nová tableta má být užita, pokud možno, během 24 hodin od

obvyklé doby užívání tablet. Následující tableta má být užita v obvyklou dobu. Jestliže uplyne 24 hodin a více od užití poslední tablety, platí doporučení pro vynechání tablet uvedená v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena narušit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít navíc bílou tabletu/bílé tablety z jiného balení.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

Pro oddálení krvácení má žena pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku Zoely bez užívání žlutých tablet s placebem ze současného balení. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání bílých aktivních tablet v druhém balení. Pravidelné užívání přípravku Zoely se poté znovu zahájí po spotřebování žlutých tablet placebo z druhého balení. Během této doby může žena pozorovat průnikové krvácení nebo špinění.

Přeje-li si žena přesunout menstruaci na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nadcházející interval žlutých tablet placebo maximálně o 4 dny. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání následujícího balení k průnikovému krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

4.3 Kontraindikace

CHC se nesmí používat u následujících stavů.

Protože nejsou dosud k dispozici žádné epidemiologické údaje o CHC s obsahem 17 β -estradiolu, kontraindikace CHC s obsahem ethinylestradiolu jsou považovány za platné též při použití přípravku Zoely. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání přípravku Zoely, je třeba užívání okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilní tromboembolie (VTE)
 - Žilní tromboembolie - současná žilní tromboembolie (léčená pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);
 - Známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolii, jako je rezistence na aktivovaný protein C (APC) (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S;
 - Velký chirurgický výkon s prodlouženou imobilizací (viz bod 4.4);
 - Vysoké riziko žilní tromboembolie v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriální tromboembolie (ATE)
 - Arteriální tromboembolie – současná ATE (arteriální tromboembolie), anamnéza ATE (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - Cerebrovaskulární onemocnění – současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, [TIA]);
 - Známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriální tromboembolii, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - Vysoké riziko arteriální tromboembolie v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze bylo-li spojené s vážnou hypertriacylglycerolemii
- Závažné jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Diagnostikované nebo suspektní maligní nádory ovlivnitelné sexuálními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů).

- Meningeom nebo meningeom v anamnéze.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování

Pokud jsou přítomné jakékoli stavy nebo rizikové faktory uvedené níže, vhodnost přípravku Zoely má být s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Zoely ukončit. Všechny údaje uvedené níže vychází z epidemiologických údajů získaných u CHC obsahujících ethinylestradiol a vztahují se na přípravek Zoely.

Riziko žilní tromboembolie (VTE)

- Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilní tromboembolie (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Přípravek Zoely může mít riziko VTE ve stejném rozsahu, jaký byl pozorován u CHC s obsahem levonorgestrelu. Rozhodnutí používat jakýkoli jiný přípravek než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno pouze po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravků kombinované hormonální antikoncepce, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že její riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání. Existují také některé důkazy, že riziko se zvyšuje, když je užívání CHC opětovně zahájeno po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**
- U žen, které nepoužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).
- Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku (< 50 mikrogramů ethinylestradiolu) CHC ukázaly, že z 10 000 žen se u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.
- Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.
- Tento počet VTE za rok u nízkodávkové CHC je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.
- VTE může být fatální v 1 - 2 % případů.
- Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelék CHC v jiných krevních cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelék CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Zoely je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

¹ Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se značně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na nohách a pánvi, neurochirurgický výkon nebo větší úraz. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít jiná antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Zoely nebyl předem vysazen.
Positivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolie kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku)	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

- Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.
- Zvýšené riziko tromboembolie v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

Pokud se objeví příznaky, má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala zdravotnického pracovníka, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojen s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- závažné točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a namodralé zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriální tromboembolie (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšením rizika arteriální tromboembolie (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Zoely je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují vysoké riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolie kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

Pokud se objeví příznaky, má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala zdravotnického pracovníka, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závrať, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo mdloby s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, diskomfort, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- diskomfort v oblasti zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dávení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závrať;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Nádory

- Některé epidemiologické studie zaznamenaly zvýšené riziko rakoviny děložního hrdla u dlouhodobých uživatelék COC (> 5 let), ale je stále diskutováno, do jaké míry lze tuto skutečnost připisovat dalším vlivům sexuálního chování a ostatním faktorům, jako lidský papilomavirus (HPV). Epidemiologické údaje o riziku vzniku rakoviny děložního hrdla u uživatelék přípravku Zoely nejsou k dispozici.
- Při užívání vyšších dávek COC (50 mikrogramů ethinylestradiolu) se riziko karcinomu endometria a vaječnicků snižuje. Zda se to týká také COC s obsahem 17β-estradiolu je třeba ještě potvrdit.
- V meta-analýze 54 epidemiologických studií bylo hlášeno lehce zvýšené relativní riziko (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen užívajících COC. Toto zvýšené riziko postupně mizí v průběhu 10 let po skončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let věku, je zvýšení počtu diagnostikovaných případů karcinomu prsu u současných a dřívějších uživatelék COC nízké ve srovnání s celkovým rizikem výskytu karcinomu prsu. Karcinom prsu diagnostikovaný u uživatelék je obvykle klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika může být časnější diagnóza karcinomu prsu u žen užívajících COC, biologický účinek COC nebo kombinace obojího.
- Ve vzácných případech byly u uživatelék COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Meningeom

Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním nomegestrol-acetátu, zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, veškerá léčba obsahující nomegestrol-acetát musí být preventivně ukončena.

Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může po ukončení léčby nomegestrol-acetátem snížit.

Hepatitida C

- V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

Ostatní stavy

- U žen s hypertriacylglycerolemii, nebo u žen, které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.
- Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, je klinicky významný vzestup vzácný. Vztah mezi užíváním COC a klinickou hypertenzí nebyl zjištěn. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař COC vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.
- O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfýrie; systémový lupus erythematodes; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.
- Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.
- Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahujících < 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště v prvních měsících užívání.
- V souvislosti s užíváním COC byla zaznamenána Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a zhoršení deprese.
- Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat se mají během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.
- Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením nebo opětovným zahájením užívání přípravku Zoely má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Zoely v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena má také být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatelku a dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV) (který může způsobit syndrom získaného selhání imunity [AIDS]) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížená účinnost

Účinnost COC může být snížena v případech jako např. při vynechání tablet (viz bod 4.2), dojde-li ke gastrointestinálním potížím během užívání aktivních tablet (viz bod 4.2) nebo jsou-li užívány současně další léčivé přípravky, které snižují plazmatické koncentrace nomegestrol-acetátu a/nebo estradiolu (viz bod 4.5).

Kontrola cyklu

Při užívání všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo průnikové krvácení) a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně 3 cyklů. Procentuální zastoupení žen užívajících přípravky Zoely, které zaznamenaly intermenstruační krvácení po tomto adaptačním období, kolísalo mezi 15 - 20 %.

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává nebo se objeví až po určitém období s pravidelnými cykly, je třeba zvážit možnost nehormonální příčiny a přijmout odpovídající diagnostická opatření k vyloučení malignity nebo těhotenství. Tato opatření mohou zahrnovat kyretáž.

Délka krvácení z vysazení u žen užívajících přípravky Zoely je v průměru 3 – 4 dny.

U uživatelek přípravku Zoely se nemusí krvácení z vysazení objevit, ačkoli nejsou těhotné. Během klinických studií se procento chybějícího krvácení z vysazení pohybovalo v průběhu cyklů 1 - 12 mezi 18 % až 32 %. V takových případech nesouviselo chybění krvácení z vysazení s vyšším výskytem průnikového krvácení/špinění v následujících cyklech. 4,6 % žen nemělo krvácení z vysazení během prvních 3 cyklů užívání a výskyt chybějícího krvácení z vysazení v pozdějších cyklech užívání byl v této podskupině vysoký, pohybující se mezi 76 % a 87 % žen. 28 % žen mělo chybějící krvácení z vysazení alespoň v jednom z cyklů 2, 3 a 4, spojené s vyšším výskytem chybějícího krvácení z vysazení v pozdějších cyklech užívání, pohybující se mezi 51 % a 62 %.

Při nepřítomnosti krvácení z vysazení a je-li přípravek Zoely užíván podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však nebyl přípravek Zoely užíván podle doporučení nebo pokud nedošlo ke krvácení z vysazení dvakrát po sobě, je třeba před dalším užíváním přípravku Zoely vyloučit těhotenství.

Pediatrická populace

Není známo, zda je množství estradiolu v přípravku Zoely dostačující k udržení adekvátních hodnot estradiolu u dospívajících, zvláště pro přírůstek kostní hmoty (viz bod 5.2).

Laboratorní testy

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů funkcí jater, štítné žlázy, nadledvin a ledvin, plazmatických hladin (transportních) proteinů, např. globulinu vázajícího kortikosteroidy a frakce lipidů/lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

Pomocné látky

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce

Poznámka: Pro identifikaci potenciálních interakcí se mají prostudovat souhrny informací o souběžně podávaných léčivých přípravcích.

Vliv dalších léčivých přípravků na přípravek Zoely

Interakce mezi perorální antikoncepcí a léčivými přípravky indukujícími enzymy mohou vést k výskytu průnikového krvácení a/nebo k selhání antikoncepčního účinku.

Jaterní metabolismus: Mohou se objevit interakce s látkami, které indukují enzymy CYP450, což může vést ke snížení koncentrací pohlavních hormonů a poklesu účinnosti přípravků s kombinovanou hormonální antikoncepcí, včetně Zoely. Tyto látky zahrnují především antikonvulziva (např.

karbamazepin, topiramát, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamát); antiinfekční léčiva (např. rifampicin, rifabutin, griseofulvin); třezalku tečkovanou; bosentan a inhibitory proteázy HIV nebo viru hepatitidy C (HCV) (např. ritonavir, boceprevir, telaprevir) a non-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz).

Indukce enzymů může být pozorována po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována v průběhu několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 28 dnů.

Bariérová kontracepční metoda má být také používána během současného podávání induktoru enzymu a po dobu 28 dnů od jeho vysazení. V případě dlouhodobé léčby pomocí látek indukujících jaterní enzymy má být zvážena jiná metoda antikoncepce.

Pokud současné podávání léku pokračuje i po doužívání aktivních tablet ve stávajícím blistru, následující blister má být užíván ihned bez obvyklého intervalu placebo tablet.

Současné podávání silných (např. ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin) nebo mírných (např. flukonazol, diltiazem, erythromycin) inhibitorů CYP3A4 může zvýšit sérové koncentrace estrogenů nebo gestagenů.

Interakční studie léčivého přípravku nebyly u přípravku Zoely provedeny, ale byly provedeny dvě studie s rifampicinem a ketokonazolem s vyšší dávkou kombinace nomegestrol-acetát-estradiol (nomegestrol-acetát 3,75 mg + 1,5 mg estradiol) u postmenopauzálních žen. Současné užití rifampicinu snižuje $AUC_{0-\infty}$ nomegestrol-acetátu o 95 % a zvyšuje $AUC_{0-tlast}$ estradiolu o 25 %. Bylo zjištěno, že současné užití ketokonazolu (200 mg v jedné dávce) nemění metabolismus estradiolu, avšak zvyšuje vrcholovou koncentraci (85 %) a $AUC_{0-\infty}$ (115 %) nomegestrol-acetátu, což ale nemělo relevantní klinický význam. Podobné závěry se očekávají u žen ve fertilním věku.

Vliv přípravku Zoely na jiné léčivé přípravky

Antikoncepční přípravky obsahující ethinylestradiol mohou snížit koncentrace lamotriginu přibližně o 50 %. Pozornost má být věnována zejména při zavádění kombinované antikoncepce, a to i s estradiolem, u dobře kompenzovaných žen užívajících lamotigin.

Další interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuvirem, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání přípravku Zoely během těhotenství není indikováno.

Při otěhotnění v průběhu užívání přípravku Zoely má být jeho další užívání ukončeno. Většina epidemiologických studií nezaznamenala ani zvýšené riziko vrozených vad u novorozenců narozených ženám užívajícím COC s obsahem ethinylestradiolu před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC s obsahem ethinylestradiolu nedopatřením užívaných v časném těhotenství.

Klinické údaje z omezeného počtu exponovaných těhotenství neukazují žádné nežádoucí účinky přípravku Zoely na plod nebo novorozence.

Ve studiích na zvířatech byla u kombinace nomegestrol-acetát/estradiol zaznamenána reprodukční toxicita (viz preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti v bodě 5.3).

Zvýšené riziko VTE během šestinedělí má být zváženo při opětovném zahájení užívání přípravku Zoely (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Malé množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mateřského mléka, ale neexistuje důkaz negativního vlivu na zdraví dítěte.

Kojení může být ovlivněno COC, protože ta mohou snižovat množství mateřského mléka a měnit jeho složení. Z toho důvodu se užívání COC obecně nedoporučuje, dokud kojící matka dítě zcela neodstaví a ženám, které si přejí kojit, se má navrhnout alternativní metoda antikoncepce.

Fertilita

Přípravek Zoely je indikován k prevenci otěhotnění. Informace týkající se návratu fertility viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zoely nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Šest multicentrických klinických studií trvajících až 1 rok bylo použito pro hodnocení bezpečnosti přípravku Zoely. Celkem 3 434 žen ve věku od 18 do 50 let bylo do studií zařazeno a dokončilo 33 828 cyklů.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v těchto klinických studiích bylo akné (15,4 %) a nepravidelné krvácení z vysazení (9,8 %).

Při užívání CHC bylo pozorováno zvýšené riziko venózní a arteriální tromboembolie, která způsobuje závažné nežádoucí příhody (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny možné související nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických studiích a po uvedení přípravku Zoely na trh.

Nežádoucí účinky léku jsou uvedeny podle třídy orgánového systému MedDRA a seřazeny do skupin podle frekvence s použitím následujícího pravidla; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabulka: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek podle MedDRA terminologie ¹			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu, retence tekutin	snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy		snížení libida, deprese/pokles nálady, změny nálady		zvýšení libida

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek podle MedDRA terminologie ¹			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy nervového systému		bolest hlavy, migréna		cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, poruchy pozornosti
Poruchy oka				nesnášenlivost kontaktních čoček, suché oko
Cévní poruchy			návaly horka	žilní tromboembolie
Gastrointestinální poruchy		nauzea	abdominální distenze	sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest				cholelitiáza cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	akné		hyperhydróza, alopecie, pruritus, suchá kůže, seborea	chloasma, hypertrichóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			pocit tíhy	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	abnormální krvácení z vysazení	metroragie, menoragie, bolest prsů, bolest v pánvi	hypomenorea, otok prsů, galaktorea, děložní křeče, premenstruační syndrom, zvětšení prsů, dyspareunie, vulvovaginální suchost	vaginální zápach, vulvovaginální diskomfort
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			podrážděnost, otok	hlad
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	zvýšení hladiny jaterních enzymů	

¹ Jsou zde zmíněny nejvhodnější termíny MedDRA popisu nežádoucích účinků. Synonyma a související stavy nejsou uvedeny, ale mají být též brány v úvahu.

K výše uvedeným nežádoucím účinkům byly navíc u uživatelů přípravku Zoely hlášeny hypersenzitivní reakce (frekvence není známa).

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie, které jsou podrobněji popsány v bodě 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Vícečetné dávky až pětkrát denně přípravku Zoely a jednotlivé dávky až 40krát vyšší, než je denní dávka nomegestrol-acetátu samotného, byly u žen použity bez obav z bezpečnosti. Symptomy, které se mohou vyskytnout na základě obecné zkušenosti s užíváním kombinované perorální antikoncepce, jsou: nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, gestageny a estrogeny, fixní kombinace, ATC kód: G03AA14.

Mechanismus účinku

Nomegestrol-acetát je vysoce selektivní gestagen odvozený od přirozeně se vyskytujícího steroidního hormonu progesteronu. Nomegestrol-acetát má silnou afinitu k lidskému progesteronovému receptoru a má anti-gonadotropní aktivitu, progesteronovým receptorem zprostředkovanou anti-estrogenní aktivitu, středně silnou anti-androgenní aktivitu a nemá estrogenní, androgenní, glukokortikoidní a mineralokortikoidní aktivitu a má silnou anti-gonadotropní aktivitu, středně silnou anti-androgenní aktivitu a nemá estrogenní, androgenní, glukokortikoidní nebo mineralokortikoidní aktivitu.

Estrogen obsažený v přípravku Zoely je 17 β -estradiol, což je estrogen, který je identický s endogenním humánním 17 β -estradiolem.

Antikoncepční účinek přípravku Zoely je založený na interakci různých faktorů, z nichž nejdůležitější jsou inhibice ovulace a změny cervikální sekrece.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou randomizovaných, otevřených studiích, které srovnávaly účinnost a bezpečnost, bylo léčeno více než 3 200 žen po dobu 13 po sobě jdoucích cyklů pomocí přípravku Zoely a více než 1 000 žen pomocí drospirenonu 3 mg – ethinylestradiolu 30 μ g (režim 21/7). Ve skupině užívající přípravek Zoely, bylo akné hlášeno u 15,4 % žen (ve srovnání se 7,9 % u porovnávací skupiny), nárůst tělesné hmotnosti byl hlášen u 8,6 % žen (ve srovnání s 5,7 % u porovnávací skupiny) a abnormální krvácení z vysazení (převažující absence krvácení z vysazení) bylo hlášeno u 10,5 % žen (ve srovnání s 0,5 % u porovnávací skupiny).

V klinické studii přípravku Zoely v Evropské unii byly pro věkové rozmezí 18 až 35 let vypočteny následující Pearl indexy:

Selhání metody: 0,40 (horní limit 95 % intervalu spolehlivosti 1,03).

Selhání metody a uživatelky: 0,38 (horní limit 95 % intervalu spolehlivosti 0,97).

V klinické studii přípravku Zoely ve Spojených státech byly pro věkové rozmezí 18 až 35 let vypočteny následující Pearl indexy:

Selhání metody: 1,22 (horní limit 95 % intervalu spolehlivosti 2,18).

Selhání metody a uživatelky: 1,16 (horní limit 95 % intervalu spolehlivosti 2,08).

V randomizované, otevřené klinické studii bylo přípravkem Zoely léčeno 32 žen po dobu 6 cyklů. Po ukončení užívání přípravku Zoely byl u 79 % žen pozorován návrat ovulace v prvních 28 dnech po poslední užití tableť.

Endometriální histologie byla hodnocena u podskupiny žen (n = 32) v jedné klinické studii po 13 cyklech léčby. Nebyly zde zaznamenány žádné abnormální výsledky.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti u dospívajících mladších 18 let. Dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodu 5.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nomegestrol-acetát

Absorpce

Perorálně podávaný nomegestrol-acetát se rychle vstřebává.

Maximální koncentrace nomegestrol-acetátu v plazmě asi 7 ng/ml jsou dosaženy za 2 hodiny po jednorázovém podání. Absolutní biologická dostupnost nomegestrol-acetátu po jednorázovém podání je 63 %. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky potravy na biologickou dostupnost nomegestrol-acetátu.

Distribuce

Nomegestrol-acetát se ve vysoké míře váže na albumin (97 – 98 %), ale neváže se na globulin vázající sexuální hormony (SHBG) nebo na globulin vázající kortikoidy (CBG). Zdánlivý distribuční objem nomegestrol-acetátu při ustáleném stavu je $1,645 \pm 576$ litrů.

Biotransformace

Nomegestrol-acetát se metabolizuje na několik neúčinných hydroxylovaných metabolitů v jaterním systému cytochromu P450, hlavně, CYP3A4 a CYP3A5 s možným přispěním CYP2C19 a CYP2C8. Nomegestrol-acetát a jeho hydroxylované metabolity prochází rozsáhlým metabolismem 2. fáze za tvorby glukuronidových a sulfátových konjugátů. Zdánlivá clearance při ustáleném stavu je 26 l/h.

Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2}$) je 46 h (v rozmezí 28 – 83 hodin) při ustáleném stavu. Eliminační poločas metabolitů nebyl stanoven.

Nomegestrol-acetát se vylučuje močí a stolicí. Asi 80 % podané dávky je vyloučeno v moči a stolicí za 4 dny. Vylučování nomegestrol-acetátu bylo téměř kompletní po 10 dnech a vyloučená množství byla vyšší ve stolici než v moči.

Linearita

Dávková-linearita byla pozorována v rozmezí 0,625 – 5 mg (hodnoceno u fertálních a postmenopauzálních žen).

Ustálený stav

Farmakokinetika nomegestrol-acetátu není ovlivněna SHBG.

Ustáleného stavu je dosaženo za 5 dnů. Maximální koncentrace nomegestrol-acetátu v plazmě asi 12 ng/ml je dosažena za 1,5 hodiny po podání dávky. Průměrná ustálená koncentrace v plazmě je 4 ng/ml.

Lékové interakce

Nomegestrol-acetát nevyvolává *in vitro* žádnou významnou indukci nebo inhibici jakéhokoli z enzymů systému P450 a nemá žádné klinicky významné interakce s P-gp přenašečem.

Estradiol

Absorpce

Estradiol podléhá významnému efektu prvního průchodu (first pass efekt) po perorálním podání.

Absolutní biologická dostupnost je okolo 1 %. Nebyl pozorován žádný významný účinek potravy na biologickou dostupnost estradiolu.

Distribuce

Distribuce exogenního a endogenního estradiolu je podobná. Estrogeny jsou v široké míře distribuovány v těle a obecně se nachází ve vyšších koncentracích v orgánech, které jsou cílové pro sexuální hormony. Estradiol cirkuluje v krvi navázaný na SHBG (37 %) a na albumin (61 %), zatímco jen asi 1 – 2 % je v nevázané formě.

Biotransformace

Perorální exogenní estradiol je rozsáhle metabolizován. Metabolismus exogenního a endogenního estradiolu je podobný. Estradiol je rychle přeměňován ve střevě a játrech na několik metabolitů, hlavně na estron, které jsou následně konjugovány a podstupují entero-hepatální oběh. Mezi estradiolem, estronem a estron-sulfátem existuje dynamická rovnováha v důsledku různých enzymatických aktivit, včetně estradiol-dehydrogenáz, sulfotransferáz a arylsulfatáz. Oxidace estronu a estradiolu zahrnuje enzymy cytochromu P450, hlavně CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatální), CYP3A4, CYP3A5 a CYP1B1 a CYP2C9.

Eliminace

Estradiol je rychle eliminován z cirkulace. V důsledku metabolismu a enterohepatální cirkulace se vyskytuje velká cirkulující zásoba estrogen sulfátů a glukuronidů. To vede k vysoce variabilnímu podle počátku upravenému eliminačnímu poločasu estradiolu, který je kalkulovaný po intravenózním podání na $3,6 \pm 1,5$ hodiny.

Ustálený stav

Maximální koncentrace estradiolu v séru jsou asi 90 pg/ml a jsou dosaženy 6 hodin po podání dávky. Průměrné koncentrace v séru jsou 50 pg/ml a tyto hladiny estradiolu odpovídají časně a pozdní fázi menstruačního cyklu.

Zvláštní skupiny pacientek

Vliv poruchy funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku přípravku Zoely.

Vliv poruchy funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku přípravku Zoely. Steroidní hormony však mohou být nedostatečně metabolizovány u žen s poruchou funkce jater.

Etnické skupiny

Nebyly provedeny žádné oficiální studie hodnotící farmakokinetiku u etnických skupin.

Pediatrická populace

Farmakokinetika nomegestrol-acetátu (primární cíl) po jednorázovém perorálním podání přípravku Zoely u zdravých postmenarchálních dospívajících a u dospělých žen byla podobná. Nicméně po jednorázovém perorálním podání estradiolové komponenty (sekundární cíl), byla expozice u dospívajících o 36 % nižší ve srovnání s dospělými ženami. Klinický význam tohoto výsledku není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity opakovaných dávek estradiolu, nomegestrol-acetátu nebo jejich kombinace prokázaly očekávané estrogení a gestagení účinky.

Studie reprodukční toxicity provedené s kombinací prokázaly fetotoxicitu, která odpovídá expozici estradiolu.

Studie genotoxicity a kancerogenity nebyly s kombinací provedeny. Nomegestrol-acetát není genotoxický.

Nicméně je nutno mít na paměti, že sexuální steroidy mohou podněcovat růst určitých hormon-dependentních tkání a nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety (bílé aktivní a žluté potahované tablety s placebem)

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Kros повідon (E1201)

Mastek (E553b)

Magnesium-stearát (E572)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety (bílé aktivní potahované tablety)

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

Potahová vrstva tablety (žluté tablety s placebem)

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr obsahující 28 potahovaných tablet (24 bílých aktivních tablet a 4 žluté placebo tablety).

Velikost balení: 28, 84, 168 a 364 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

COC tablety (včetně přípravku Zoely), které jsou nepotřebné se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo obecní kanalizace. Hormonálně aktivní sloučeniny v tabletách mohou mít škodlivé účinky, pokud se dostanou do vodního prostředí. Tablety mají být vráceny do lékárny nebo zlikvidovány jinou bezpečnou metodou v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. července 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 10 května 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

**A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoely 2,5 mg/1,5 mg potahované tablety
nomegestroli acetat/estradiolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna bílá aktivní tableta obsahuje nomegestroli acetat 2,5 mg a estradiolum 1,5 mg (jako estradiolum hemihydrát).

Žlutá tableta s placebem neobsahuje aktivní látku.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
364 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/690/001	28 potahovaných tablet
EU/1/11/690/002	84 potahovaných tablet
EU/1/11/690/003	168 potahovaných tablet
EU/1/11/690/004	364 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

zoely

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tablety
nomegestroli acetat/estradiolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Theramex Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

[Místo pro vložení denního štítku uvádí:] Zde vložte denní štítek
[Číslování dnů pro každou jednotlivou tabletu:] Začátek, 2, ...28
[Šipky ukazující pořadí tablet:] →

ARCH S DENNÍMI ŠTÍTKY VČETNĚ NÁLEPEK POSKYTOVANÝ S PŘÍBALOVOU INFORMACÍ
--

Arch s denními štítky

Zvolte denní štítek, který začíná Vaším úvodním dnem.

Umístěte štítek na blistr tam, kde je uvedeno „Zde vložte denní štítek“.

NE	PO	ÚT	ST	ČT	PÁ	SO
PO	ÚT	ST	ČT	PÁ	SO	NE
ÚT	ST	ČT	PÁ	SO	NE	PO
ST	ČT	PÁ	SO	NE	PO	ÚT
ČT	PÁ	SO	NE	PO	ÚT	ST
PÁ	SO	NE	PO	ÚT	ST	ČT
SO	NE	PO	ÚT	ST	ČT	PÁ

[Druhý arch s denními štítky pro krabičku se 3 blistry uvádí, dvakrát:]

NE	PO	ÚT	ST	ČT	PÁ	SO
PO	ÚT	ST	ČT	PÁ	SO	NE
ÚT	ST	ČT	PÁ	SO	NE	PO
ST	ČT	PÁ	SO	NE	PO	ÚT
ČT	PÁ	SO	NE	PO	ÚT	ST
PÁ	SO	NE	PO	ÚT	ST	ČT
SO	NE	PO	ÚT	ST	ČT	PÁ

[Před denními štítky určenými pro druhý blistr:] blistr 2

[Před denními štítky určenými pro třetí blistr:] blistr 3

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatelku

Zoely 2,5 mg/1,5 mg potahované tablety nomegestroli acetat/estradiolum

Důležité věci, které je třeba vědět o kombinované hormonální antikoncepci (CHC).

- Jedná se o jednu z nejspolehlivějších reverzibilních metod antikoncepce, pokud je používána správně.
- Mírně zvyšuje riziko krevní sraženiny v žilách a tepnách, zvláště v prvním roce nebo při znovuzahájení užívání kombinované hormonální antikoncepce po pauze trvající 4 týdny nebo déle.
- Buďte prosím opatrná a navštivte svého lékaře, pokud si myslíte, že máte příznaky krevní sraženiny (viz bod 2 „Krevní sraženiny“).

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zoely a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zoely užívat
3. Jak se přípravek Zoely užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zoely uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zoely a k čemu se používá

Přípravek Zoely je antikoncepční pilulka, která se používá k zabránění otěhotnění.

- Všechny bílé potahované tablety (24 tablet) jsou aktivní tablety, které obsahují malé množství dvou různých ženských hormonů. Tyto hormony jsou nomegestrol-acetát (gestagen) a estradiol (estrogen).
- 4 žluté potahované tablety jsou neaktivní tablety, které neobsahují žádné hormony a označují se jako tablety s placebem.
- Antikoncepční pilulky, jako je Zoely, které obsahují dva různé hormony, se označují jako „kombinované pilulky“.
- Nomegestrol-acetát (gestagen v přípravku Zoely) a estradiol (estrogen v přípravku Zoely) společně působí při zabránění ovulace (uvolnění vajíčka z vaječníků) a při snížení pravděpodobnosti oplodnění uvolněného vajíčka, které by vedlo k otěhotnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zoely užívat

Obecné poznámky

Předtím, než začnete užívat přípravek Zoely, přečtete si informace o krevních sraženinách (trombóza) v bodě 2. Je zvláště důležité, abyste si přečetla příznaky krevních sraženin - viz bod 2 „Krevní sraženiny“.

Než budete moci začít přípravek Zoely užívat, lékař se Vás zeptá na Váš zdravotní stav a na onemocnění, která se mohla vyskytnout ve Vaší rodině, aby Vám mohl poskytnout individuální doporučení k léčbě. Lékař Vám také změří krevní tlak a v závislosti na Vašem stavu může také provést některá další vyšetření.

Tato příbalová informace popisuje situace, za kterých máte přerušit užívání pilulek nebo za kterých může být snížena ochrana před otěhotněním pomocí pilulek. V těchto situacích nemáte mít pohlavní styk nebo máte použít ještě jinou nehormonální antikoncepční metodu, např. kondom nebo jinou bariérovou metodu. Nepoužívejte metodu neplodných dní nebo metodu měření bazální teploty. Tyto metody Vás nemusí ochránit před otěhotněním, protože pilulky ovlivňují obvyklé změny teplot a složení cervikálního hlenu děložního hrdla, které se objevují během menstruačního cyklu.

Přípravek Zoely, stejně jako jiná hormonální antikoncepce, nechrání před infekcí virem lidské imunodeficiencie (HIV) (která způsobuje syndrom získaného selhání imunity, AIDS) nebo před jinými pohlavně přenosnými chorobami.

Neužívejte přípravek Zoely

Neužívejte přípravek Zoely, pokud máte jakýkoli ze stavů uvedených níže. Pokud máte některý z níže uvedených stavů, musíte informovat svého lékaře. Lékař s Vámi prodiskutuje, jaká jiná antikoncepční metoda by pro Vás byla vhodná.

- pokud máte (nebo jste měla) krevní sraženinu v krevní cévě v nohách (hluboká žilní trombóza, DVT), plicích (plicní embolie, PE) nebo v jiných orgánech;
- pokud máte poruchu postihující Vaši krevní srážlivost – například deficit proteinu C, deficit proteinu S, deficit antitrombinu III, faktor V Leiden nebo antifosfolipidové protilátky;
- pokud potřebujete operaci nebo dlouhou dobu nechodíte (viz bod „Krevní sraženiny“);
- pokud jste někdy měla srdeční záchvat nebo cévní mozkovou příhodu;
- pokud jste někdy měla anginu pectoris (stav, který způsobuje těžkou bolest na hrudi a může být první známkou ucpaných krevních cév zásobujících srdce, což se nazývá srdeční záchvat) nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA – dočasné příznaky cévní mozkové příhody);
- pokud máte některá z následujících onemocnění, která mohou zvyšovat Vaše riziko sraženiny v tepnách:
 - těžkou cukrovku (diabetes mellitus) s poškozením krevních cév;
 - velmi vysoký krevní tlak;
 - velmi vysokou hladinu určitého tuku v krvi (cholesterol nebo triacylglyceroly);
 - onemocnění označované jako hyperhomocysteinemie;
- pokud jste někdy měla typ migrény označovaný jako „migréna s aurou“;
- pokud jste někdy měla zánět slinivky břišní (pankreatitidu) související s vysokými hladinami tuku v krvi;
- pokud jste někdy měla závažné onemocnění jater a jaterní funkce se zatím nevrátily k normálu;
- pokud jste někdy měla nezhoubný nebo zhoubný nádor jater;
- pokud jste někdy měla nebo můžete mít zhoubný nádor prsu nebo pohlavních orgánů;
- pokud máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou);
- pokud máte jakékoli nevysvětlitelné vaginální krvácení;
- jestliže jste alergická na estradiol nebo nomegestrol-acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé během užívání přípravku Zoely, ukončete ihned jeho užívání a informujte svého lékaře. Používejte zatím nehormonální antikoncepční metodu. Viz také „Obecné poznámky“ v bodě 2 výše.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Zoely se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kdy máte kontaktovat svého lékaře?

Vyhleďtete okamžitou lékařskou pomoc, pokud:

- si všimnete možných známek krevní sraženiny, které mohou znamenat, že máte krevní sraženinu v noze (tj. hluboká žilní trombóza), krevní sraženinu v plicích (tj. plicní embolie), srdeční záchvat nebo cévní mozkovou příhodu (viz bod „Krevní sraženiny“ níže).

Pro popis příznaků těchto závažných nežádoucích účinků si prosím přečtěte „Jak rozpoznat krevní sraženinu“.

- si všimnete jakýchkoli změn Vašeho zdravotního stavu, zvláště změn, které jsou uvedeny v této příbalové informaci (viz také bod 2 „Neužívejte přípravek Zoely“; nezapomeňte na změny zdravotního stavu Vašich blízkých příbuzných);
- budete cítit bulku v prsu;
- budete mít příznaky angioedému, jako je otok obličeje, jazyk a/nebo hrdlo a/nebo obtíže při polykání nebo kopřivka společně s obtížemi s dýcháním;
- budete chtít užívat jiné léky (viz také bod 2 „Další léčivé přípravky a Zoely“);
- jste nepohyblivá nebo máte podstoupit chirurgický výkon (informujte svého lékaře minimálně čtyři týdny předem);
- máte neobvyklé, silné vaginální krvácení;
- zapomenete užít jednu nebo více tablet v prvním týdnu užívání blistru a měla jste nechráněný pohlavní styk v uplynulých 7 dnech (viz také bod 3 „Jestliže jste zapomněla užít přípravek Zoely“);
- máte těžký průjem nebo jste silně zvracela;
- se nedostaví menstruační krvácení a máte podezření, že můžete být těhotná (nezačínajte s užíváním dalšího blistru, dokud Vám to neřekne lékař, viz také bod 3 „Jestliže dojde k vynechání jednoho nebo více krvácení“).

Informujte svého lékaře, pokud se Vás týká některý z následujících stavů.

Pokud se stav vyvine nebo se zhorší během užívání přípravku Zoely, máte také informovat svého lékaře, pokud:

- máte dědičný a získaný angioedém. Vyhleďtete svého lékaře okamžitě, jestliže se u Vás objeví příznaky angioedému, jako je otok obličeje, jazyka a/nebo hrdla a/nebo potíže s polykáním nebo kopřivka spolu s dušností. Přípravky obsahující estrogény mohou způsobit nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému;
- blízký(á) příbuzný(á) má nebo měl(a) zhoubný nádor prsu;
- máte epilepsii (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a Zoely“);
- máte onemocnění jater (například žloutenku) nebo onemocnění žlučníku (například žlučové kameny);
- máte cukrovku;
- máte depresi;
- máte Crohnovu chorobu nebo ulcerózní kolitidu (chronické zánětlivé střevní onemocnění);
- máte systémový lupus erythematoses (SLE – onemocnění, které postihuje Váš přirozený obranný systém);
- máte hemolyticko-uremický syndrom (HUS – porucha srážení krve, která vede k selhání ledvin);
- máte srpkovitou anemii (dědičné onemocnění červených krvinek);
- máte zvýšené hladiny tuku v krvi (hypertriacylglycerolemie) nebo pozitivní rodinnou anamnézu tohoto onemocnění. Hypertriacylglycerolemie souvisí se zvýšeným rizikem rozvoje pankreatitidy (zánětu slinivky břišní);
- máte zánět žil pod kůží (povrchovou tromboflebitidu);
- máte křečové žíly;

- máte onemocnění, které se objevilo poprvé nebo se zhoršilo během těhotenství nebo během předchozího užívání ženských hormonů (např. ztrátu sluchu, porfyrii [onemocnění krve], gestační herpes [kožní vyrážka s puchýřky během těhotenství], Sydenhamovu choreu [onemocnění nervů, při kterém se objevují náhlé pohyby]);
- máte (nebo jste měla) chloasma (žlutohnědé pigmentové skvrny na kůži, označované jako „těhotenské skvrny“, zvláště na obličeji). Pokud ano, vyhněte se přílišnému slunění nebo účinkům ultrafialového světla.

Řekněte také lékaři, pokud:

- někdo z blízký příbuzný má nebo měl rakovinu prsu;
- potřebujete operaci nebo jste dlouhou dobu nepohyblivá (viz v bodě 2 „Krevní sraženiny“);
- jste právě porodila, máte zvýšené riziko krevních sraženin. Zeptejte se svého lékaře, jak brzy po porodu můžete začít užívat přípravek Zoely.

KREVNÍ SRAŽENINY

Užívání kombinované hormonální antikoncepce, jako je přípravek Zoely, zvyšuje Vaše riziko tvorby krevní sraženiny v porovnání s jejím neužíváním. Ve vzácných případech může krevní sraženina zablokovat cévy a způsobit vážné problémy.

Krevní sraženiny se mohou vytvořit

- v žilách (označuje se jako „žilní trombóza“, „žilní tromboembolie“ nebo VTE);
- v tepnách (označuje se jako „arteriální trombóza“, „arteriální tromboembolie“ nebo ATE).

Zotavení se z krevních sraženin není vždy úplné. Vzácně se mohou vyskytnout závažné, trvalé účinky nebo velmi vzácně mohou být následky smrtelné.

Je důležité si pamatovat, že celkové riziko škodlivé krevní sraženiny v důsledku užívání přípravku Zoely je malé.

JAK ROZPOZNAT KREVNÍ SRAŽENINU

Vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc, pokud si všimnete některé/ho z následujících známek nebo příznaků.

Máte některé z těchto známek?	Čím pravděpodobně trpíte?
<ul style="list-style-type: none"> • otok jedné nohy nebo podél žíly na noze nebo chodidle, zvláště doprovázený: <ul style="list-style-type: none"> • bolestí nebo citlivostí v noze, která může být pociťována pouze vstojе nebo při chůzi • zvýšenou teplotou postižené nohy • změnou barvy kůže na noze, např. zblednutím, zčervenáním nebo zmodráním 	Hluboká žilní trombóza

Máte některé z těchto známek?	Čím pravděpodobně trpíte?
<ul style="list-style-type: none"> • náhlá nevysvětlitelná dušnost nebo rychlé dýchání • náhlý kašel bez zřejmé příčiny, který může způsobit vykašlávání krve • ostrá bolest na hrudi, která se může zvyšovat při hlubokém dýchání • závažné točení hlavy nebo závrať • rychlý nebo nepravidelný srdeční tep • silná bolest žaludku <p>Pokud si nejste jistá, informujte svého lékaře, protože některé z těchto příznaků, jako je kašel nebo dušnost, mohou být zaměněny za mírnější onemocnění, jako je infekce dýchacího traktu (např. „nachlazení“).</p>	Plicní embolie
<p>Příznaky se nejčastěji objevují na jednom oku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • okamžitá ztráta zraku nebo • bezbolestné rozmazané vidění, které může přejít do ztráty zraku 	Trombóza retinální žíly (krevní sraženina v oku)
<ul style="list-style-type: none"> • bolest na hrudi, nepohodlí, tlak, tíže • pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí • plnost, porucha trávení nebo pocit dávení • nepohodlí v horní části těla vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže a žaludku • pocení, pocit na zvracení, zvracení nebo závrať • extrémní slabost, úzkost nebo dušnost • rychlý nebo nepravidelný srdeční tep 	Srdeční záchvat
<ul style="list-style-type: none"> • náhlá slabost nebo necitlivost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla • náhlá zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním • náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích • náhlé potíže s chůzí, závrať, ztráta rovnováhy nebo koordinace • náhlá, závažná nebo prodloužená bolest hlavy neznámé příčiny • ztráta vědomí nebo mdloby se záchvatem nebo bez něj <p>Někdy mohou být příznaky cévní mozkové příhody krátké s téměř okamžitým a plným zotavením, ale máte vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, protože můžete mít riziko další cévní mozkové příhody.</p>	Cévní mozková příhoda
<ul style="list-style-type: none"> • otok a lehké zmodrání končetiny • silná bolest žaludku (akutní břicho) 	Krevní sraženiny blokující jiné cévy

KREVNÍ SRAŽENINY V ŽÍLE

Co se může stát, pokud se v žíle vytvoří krevní sraženina?

- Používání kombinované hormonální antikoncepce je spojováno se zvýšeným rizikem krevních sraženin v žíle (žilní tromboembolie). Tyto nežádoucí účinky jsou však vzácné. Nejčastěji se objevují v prvním roce užívání kombinované hormonální antikoncepce.
- Pokud se vytvoří krevní sraženina v žíle v noze nebo chodidle, může způsobit hlubokou žilní trombózu (DVT).
- Pokud krevní sraženina vycestuje z nohy a usadí se v plicích, může způsobit plicní embolii.
- Velmi vzácně se může krevní sraženina vytvořit v žíle jiného orgánu, jako je oko (trombóza retinální žíly).

Kdy je riziko tvorby krevní sraženiny v žíle nejvyšší?

Riziko tvorby krevní sraženiny v žíle je nejvyšší v prvním roce prvního užívání kombinované hormonální antikoncepce. Riziko může být také vyšší, pokud znovu zahájíte užívání kombinované hormonální antikoncepce (stejný nebo odlišný přípravek) po pauze trvající 4 týdny nebo déle.

Po prvním roce se riziko zmenšuje, ale je vždy mírně vyšší, než kdybyste neužívala kombinovanou hormonální antikoncepci.

Když ukončíte užívání přípravku Zoely, vrátí se Vaše riziko krevní sraženiny k normální úrovni během několika týdnů.

Jaké je riziko tvorby krevní sraženiny?

Riziko závisí na Vašem přirozeném riziku VTE a na typu kombinované hormonální antikoncepce, jakou používáte.

Celkové riziko krevní sraženiny v noze nebo plicích (DVT nebo PE) u přípravku Zoely je malé.

- Z 10 000 žen, které nepoužívají žádnou kombinovanou hormonální antikoncepci a nejsou těhotné, se asi u 2 vyvine krevní sraženina během jednoho roku.
- Z 10 000 žen, které používají kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující levonorgestrel, norethisteron nebo norgestimát, se asi u 5-7 vyvine krevní sraženina během jednoho roku.
- Riziko krevní sraženiny u přípravku Zoely je srovnatelné s rizikem u kombinované hormonální antikoncepce obsahující levonorgestrel.
- Riziko krevní sraženiny se může lišit podle Vaší osobní zdravotní anamnézy (viz bod „Faktory, které zvyšují Vaše riziko krevní sraženiny v žíle“ níže).

	Riziko tvorby krevní sraženiny za rok
Ženy, které neužívají kombinovanou hormonální pilulku a nejsou těhotné	Asi 2 z 10 000 žen
Ženy, které užívají kombinovanou antikoncepční pilulku obsahující levonorgestrel, norethisteron nebo norgestimát	Asi 5 - 7 z 10 000 žen
Ženy, které užívají přípravek Zoely	Přibližně stejné jako u jiné kombinované hormonální antikoncepce včetně antikoncepce obsahující levonorgestrel

Faktory, které zvyšují Vaše riziko krevní sraženiny v žíle

Riziko krevní sraženiny u přípravku Zoely je malé, ale některé stavy riziko zvyšují. Vaše riziko je vyšší, pokud:

- máte velkou nadváhu (index tělesné hmotnosti neboli BMI nad 30 kg/m²);

- někdo z Vašich přímých příbuzných měl krevní sraženinu v noze, plicích nebo jiném orgánu v mladém věku (např. do 50 let věku). V tomto případě byste mohla mít dědičnou poruchu srážení krve;
- potřebujete operaci nebo jste dlouhou dobu nepohyblivá z důvodu úrazu nebo onemocnění, nebo pokud máte nohu v sádře. Může být nutné užívání přípravku Zoely přerušit několik týdnů před operací, nebo když máte omezenou pohyblivost. Pokud musíte přerušit užívání přípravku Zoely, zeptejte se svého lékaře, kdy jej můžete začít znovu užívat;
- jste ve vyšším věku (zvláště ve věku nad 35 let);
- jste porodila před méně než několika týdny.

Riziko tvorby krevní sraženiny se zvyšuje s více stavy, které máte.

Cestování letadlem (déle než 4 hodiny) může dočasně zvýšit Vaše riziko krevní sraženiny, zvláště pokud máte některé z dalších uvedených faktorů.

Je důležité, abyste informovala svého lékaře, pokud se Vás některé z těchto stavů týkají, i když si nejste jistá. Lékař se může rozhodnout, že je třeba užívání přípravku Zoely přerušit.

Informujte svého lékaře, pokud se některý z výše uvedených stavů změní v průběhu užívání přípravku Zoely, například přímý příbuzný má trombózu z neznámého důvodu nebo pokud se zvýší Vaše tělesná hmotnost.

KREVNÍ SRAŽENINY V TEPNĚ

Co se může stát, pokud se v tepně vytvoří krevní sraženina?

Podobně jako krevní sraženina v žíle může sraženina v tepně způsobit závažné problémy. Může například způsobit srdeční záchvat nebo cévní mozkovou příhodu.

Faktory, které zvyšují Vaše riziko krevní sraženiny v tepně

Je důležité si pamatovat, že riziko srdečního záchvatu nebo cévní mozkové příhody při užívání přípravku Zoely je velmi malé, ale může se zvyšovat:

- se zvyšujícím se věkem (nad 35 let věku);
- **pokud kouříte.** Při užívání kombinované hormonální antikoncepce, jako je přípravek Zoely, je doporučeno, abyste přestala kouřit. Pokud nejste schopna přestat kouřit a je Vám více než 35 let, může Vám lékař poradit, abyste používala jiný typ antikoncepce;
- pokud máte nadváhu;
- pokud máte vysoký krevní tlak;
- pokud měl Váš přímý příbuzný srdeční záchvat nebo cévní mozkovou příhodu v mladém věku (do 50 let věku). V tomto případě byste mohla mít také vyšší riziko srdečního záchvatu nebo cévní mozkové příhody;
- pokud Vy nebo někdo z Vašich přímých příbuzných má vysokou hladinu tuku v krvi (cholesterol nebo triacylglyceroly);
- pokud máte migrény, zvláště migrény s aurou;
- pokud máte problém se srdcem (chlopenní vadu, poruchu rytmu označenou jako fibrilace síní);
- pokud máte cukrovku.

Pokud máte více než jeden z těchto stavů nebo pokud je některý z nich zvláště závažný, může být riziko tvorby krevní sraženiny ještě zvýšeno.

Informujte svého lékaře, pokud se některý z výše uvedených stavů změní v průběhu užívání přípravku Zoely, například začnete kouřit, u přímého příbuzného se vyskytne trombóza z neznámého důvodu nebo pokud se zvýší Vaše tělesná hmotnost.

Rakovina

Rakovina prsu byla zjištěna o něco častěji u žen užívajících kombinovanou antikoncepci, ale není známo, jestli je to způsobeno kombinovanými pilulkami. Nádory mohou být například zjištěny častěji u žen užívajících kombinované pilulky, protože častěji podstupují vyšetření prsu u svého lékaře. Po ukončení užívání kombinované pilulky se zvýšené riziko postupně snižuje.

Je důležité, abyste si pravidelně kontrolovala prsa a v případě, že nahmatáte nějakou bulku, kontaktovala lékaře. Máte také informovat svého lékaře, pokud blízký(á) příbuzný(á) má nebo měl(a) rakovinu prsu (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Ve vzácných případech se u uživatelů antikoncepčních pilulek vyskytly benigní (nezhoubné) nádory jater, a ještě vzácněji maligní (zhoubné) nádory jater. Kontaktujte svého lékaře, pokud budete mít neobvyklou prudkou bolest břicha.

Rakovina děložního čípku je způsobena infekcí lidským papilomavirem (HPV). Bylo hlášeno, že se vyskytuje častěji u žen, které užívají antikoncepční pilulky déle než 5 let. Není známo, zda je to důsledkem užívání hormonální antikoncepce nebo jiných faktorů, jako jsou rozdíly v sexuálním chování.

Meningeomy

Užívání nomegestrol-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubných nádorů vrstvy tkáně mezi mozem a lebkou (meningeomů). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik let). Pokud u Vás bude diagnostikován meningeom, lékař léčbu přípravkem Zoely ukončí (viz bod „Neužívejte přípravek Zoely“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte to ihned sdělit svému lékaři.

Psychické poruchy

Některé ženy, které užívaly hormonální antikoncepci včetně přípravku Zoely, uváděly depresi a depresivní náladu. Deprese může být těžká a může někdy vést k myšlenkám na sebevraždu. Pokud u Vás dojde ke změně nálady a objeví se příznaky deprese, obraťte se pro odbornou radu co nejdříve na svého lékaře.

Laboratorní vyšetření

Při provádění vyšetření krve nebo moči informujte svého lékaře, že užíváte přípravek Zoely, jelikož může ovlivnit výsledky některých vyšetření.

Děti a dospívající

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti u dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a Zoely

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Informujte také každého zdravotnického pracovníka, který předepisuje nebo vydává jiný lék, že užíváte přípravek Zoely.

- Jsou to léky, které mohou snížit účinnost přípravku Zoely v prevenci otěhotnění nebo mohou způsobit neočekávané krvácení. Patří sem léky k léčbě:
 - epilepsie (např. primidon, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramát, felbamát);
 - tuberkulózy (např. rifampicin);
 - infekce virem HIV (např. rifabutin, ritonavir, efavirenz);
 - infekce virem hepatitidy C (HCV) (např. inhibitory proteázy);
 - dalších infekcí (např. griseofulvin);
 - vysokého krevního tlaku v plicních cévách, nazývaného také plicní arteriální hypertenze (bosentan).
- Rostlinný přípravek třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) může také zabránit správnému účinku přípravku Zoely. Pokud chcete užívat rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou během užívání přípravku Zoely, máte to nejprve konzultovat se svým lékařem.
- Pokud užíváte léčivé nebo rostlinné přípravky, které mohou snižovat účinnost přípravku Zoely, máte také používat bariérovou antikoncepční metodu. Účinek jiného léčivého přípravku na přípravek Zoely může přetrvávat až po dobu 28 dní po tom, co ukončíte užívání přípravku, po tuto dobu je nutné používat dodatečnou antikoncepční metodu.

- Některé léky mohou zvyšovat hladiny léčivých látek přípravku Zoely v krvi. Účinnost pilulky je zachována, ale informujte svého lékaře, že užíváte léky k léčbě plísňových infekcí s obsahem ketokonazolu.
- Přípravek Zoely může také ovlivňovat účinky jiných léků, jako je lék k léčbě epilepsie lamotrigin.
- Přípravky pro kombinovanou léčbu virové hepatitidy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru a také léčba glekaprevirem/pibrentasvirem, mohou způsobit zvýšení hodnot jaterních krevních testů (zvýšení hladin jaterního enzymu ALT) u žen, které užívají kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující ethinylestradiol. Přípravek Zoely obsahuje estradiol místo ethinylestradiolu. Není známo, zda se může vyskytnout zvýšení hladin jaterního enzymu ALT u žen, které užívají přípravek Zoely současně s přípravky pro kombinovanou léčbu virové hepatitidy C (HCV). Porad'te se se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Přípravek Zoely nesmí být užíván ženami, které jsou těhotné, nebo které mohou být těhotné. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Zoely, máte okamžitě ukončit užívání přípravku Zoely a kontaktovat svého lékaře.

Pokud chcete ukončit užívání přípravku Zoely, protože chcete otěhotnět, viz bod 3 „Jestliže jste přestala přípravek Zoely užívat”.

Přípravek Zoely není obvykle doporučen k užívání v období kojení. Pokud si přejete užívat pilulku v období kojení, porad'te se, prosím, se svým lékařem.

Před užitím jakéhokoli léku se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zoely nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Zoely obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Zoely užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kdy a jak se tablety užívají

Blistr přípravku Zoely obsahuje 28 potahovaných tablet: 24 bílých tablet s aktivními látkami (číslo 1 - 24) a 4 žluté tablety bez aktivních látek (číslo 25 - 28).

Pokaždé, když začnete užívat tablety z nového blistru přípravku Zoely, užíjte bílou aktivní tabletu číslo 1 v levém horním rohu (viz „Začátek”). Zvolte ze 7 štítků s ukazateli dnů ten v šedém sloupci, který začíná Vaším úvodním dnem. Pokud například začnete ve středu, použijte denní štítek, který začíná ‘ST’. Umístěte jej na blistr, těsně nad řadu bílých aktivních tablet, kde je uvedeno „Zde vložte denní štítek”. To Vám umožní zkontrolovat, zda jste užila svou denní tabletu.

Užívejte každý den jednu tabletu přibližně ve stejnou dobu a zapijte ji podle potřeby tekutinou.

Dodržujte směr šipek na blistru a užívejte nejprve bílé aktivní tablety a pak žluté tablety s placebem. Vaše menstruační krvácení začne během 4 dnů, kdy užíváte žluté tablety s placebem (tzv. krvácení z vysazení). Obvykle začne za 2–3 dny po tom, co užijete poslední bílou aktivní tabletu a nemusí skončit před tím, než začnete užívat tablety z dalšího blistru.

Začněte užívat tablety z dalšího blistru ihned po užití poslední žluté placebo tablety, i když ještě Vaše menstruace neskončila. To znamená, že vždy začnete užívat nový blistr ve stejný den v týdnu a také že budete mít menstruační krvácení přibližně ve stejné dny v každém měsíci.

Některé ženy nemusí mít menstruační krvácení každý měsíc, když užívají žluté placebo tablety. Pokud jste užívala přípravek Zoely každý den podle těchto doporučení, není pravděpodobné, že budete těhotná (viz také bod 3 „Jestliže dojde k vynechání jednoho nebo více krvácení“).

Zahájení užívání prvního balení přípravku Zoely

Pokud jste v minulém měsíci neužívala hormonální antikoncepci

Začněte užívat přípravek Zoely první den cyklu (to znamená první den menstruačního krvácení). Jestliže začnete přípravek Zoely užívat od prvního dne menstruace, jste okamžitě chráněna před otěhotněním. Nemusíte používat žádnou další antikoncepční metodu.

Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinované pilulky, vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

S přípravkem Zoely můžete začít nejlépe den poté, kdy jste užila poslední aktivní tabletu (poslední tabletu obsahující aktivní látku) ze současného blistru (to znamená, že nebude žádný interval bez užívání tablet). Pokud Váš současný blistr s pilulkami také obsahoval neaktivní tablety (s placebem), můžete začít užívat přípravek Zoely v den po užití poslední **aktivní** tablety (nejste-li si jistá, které tablety jsou aktivní, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka). S užíváním přípravku Zoely můžete začít i později, ale nejpozději následující den po intervalu bez užívání Vaší současné pilulky (nebo po využívání poslední neaktivní tablety Vaší současné pilulky). Pokud přecházíte z vaginálního kroužku nebo antikoncepční náplasti, je nejlepší začít s přípravkem Zoely v den, kdy kroužek nebo náplast odstraníte. Můžete také začít užívat přípravek Zoely nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

Pokud budete dodržovat tyto pokyny, není nutné používat dodatečnou antikoncepční metodu. Pokud máte jakékoli obavy ohledně toho, zda jste chráněna, poraďte se prosím se svým lékařem.

Přechod z pilulky obsahující pouze gestagen (minipilulka)

Z pilulky obsahující pouze gestagen můžete přejít kdykoli a s přípravkem Zoely můžete začít následující den, ale musíte použít bariérovou metodu antikoncepce (například kondom) během prvních 7 dnů užívání přípravku Zoely.

Pokud přecházíte z čistě gestagenních injekcí, implantátu nebo nitroděložního tělíska (IUD)

Přípravek Zoely začnete užívat v době, kdy byste měla dostat další injekci nebo v den, kdy je vyjmut implantát nebo tělísko. Pokud však máte pohlavní styk, použijte během prvních 7 dnů užívání přípravku Zoely také bariérovou metodu antikoncepce.

Po porodu

Přípravek Zoely můžete začít užívat mezi 21. a 28. dnem po porodu. Pokud jej začnete užívat později než 28. den, musíte použít také bariérovou metodu antikoncepce (například kondom) během prvních 7 dnů, kdy užíváte přípravek Zoely. Pokud jste měla po porodu pohlavní styk před zahájením užívání přípravku Zoely, musíte se ujistit, že nejste těhotná nebo počkat do dalšího menstruačního krvácení. Pokud kojíte a chcete začít s přípravkem Zoely po porodu, přečtěte si bod 2 „Těhotenství a Kojení“. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, co máte dělat, pokud si nebudete jistá, kdy s užíváním začít.

Po spontánním nebo uměle vyvolaném potratu

Postupujte podle rad svého lékaře.

Jestliže jste užila více přípravku Zoely, než jste měla

Neexistují žádné zprávy o vážném poškození zdraví, je-li užito více tablet přípravku Zoely. Užijete-li více tablet najednou, můžete mít pocit na zvracení (nauzeu), můžete zvracet nebo se může objevit krvácení z pochvy. Jestliže jste užila příliš mnoho tablet přípravku Zoely nebo zjistíte, že nějaké tablety požílo dítě, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Zoely

Následující doporučení se týká pouze vynechaných **bílých aktivních** tablet.

- pokud uplynulo **méně než 24 hodin** od doby, kdy jste měla tabletu užít, ochrana pilulkou před otěhotněním je zachována. Užijte tabletu, jakmile si chybu uvědomíte, a následující tabletu užijte v obvyklou dobu.
- pokud uplynulo **24 hodin a více** od doby, kdy měla být tableta užita, ochrana pilulkou před otěhotněním může být snížena. Čím více tablet jste zapomněla, tím větší je riziko otěhotnění. Zvláště vysoké riziko otěhotnění je tehdy, pokud jste vynechala **bílou** aktivní tabletu na začátku nebo na konci blistru. Řiďte se pravidly uvedenými níže.

1. – 7. den užívání bílých aktivních tablet (viz obrázek a harmonogram)

Užijte zapomenutou bílou aktivní tabletu, jakmile je to možné i kdyby to znamenalo užít dvě tablety současně, a pokračujte v užívání následujících tablet v obvyklou dobu. Používejte však bariérovou metodu antikoncepce (například kondom), jako dodatečné opatření, dokud si nevezmete správně tablety po 7 dní v řadě.

Pokud jste měla pohlavní styk během týdne před vynecháním tablety, existuje možnost, že otěhotníte nebo jste těhotná. V takovém případě neprodleně kontaktujte svého lékaře.

8. – 17. den užívání bílých aktivních tablet (viz obrázek a harmonogram)

Užijte poslední vynechanou tabletu, jakmile si opomenutí uvědomíte (i kdyby to znamenalo užít dvě tablety současně), a následující tabletu pak užijte v obvyklou dobu. Pokud jste užívala tablety správně 7 dní před vynecháním tablety, ochrana proti otěhotnění není snížena a není třeba používat další opatření. Nicméně pokud jste vynechala více než 1 tabletu, používejte bariérovou metodu, jako je kondom, jako dodatečné opatření, dokud si nevezmete správně tablety po 7 dní v řadě.

18. – 24. den užívání bílých aktivních tablet (viz obrázek a harmonogram)

Existuje zvláště vysoké riziko, že otěhotníte, pokud vynecháte bílé aktivní tablety v časové blízkosti intervalu užívání žlutých tablet s placebem. Úpravou Vašeho dávkovacího harmonogramu může být zabráněno tomuto vyššímu riziku.

Můžete postupovat podle následujících dvou možností: Pokud jste užívala tablety správně 7 dní před vynecháním tablety, není třeba používat další opatření. Nicméně pokud to není tento případ, postupujte podle první z těchto dvou možností a používejte bariérovou metodu antikoncepce (například kondom), jako dodatečné opatření, dokud si nevezmete správně tablety po 7 dní v řadě. Možnost 1: Užijte poslední vynechanou bílou aktivní tabletu, jakmile je to možné, i kdyby to znamenalo, že musíte užít dvě tablety současně, a pokračujte v užívání následujících tablet v obvyklou dobu. Z dalšího blistru začněte užívat hned po užití poslední bílé aktivní tablety z blistru stávajícího, takže **vynecháte žluté tablety s placebem**. Nemusí se dostavit krvácení až do užití žlutých tablet s placebem na konci užívání druhého blistru, ale může se objevit lehké krvácení podobné menstruaci v době užívání bílých aktivních tablet.

Možnost 2: Přestaňte užívat bílé aktivní tablety a začněte užívat žluté tablety s placebem po maximálně 3 dny tak, aby celkový počet placebo a vynechaných bílých tablet nebyl větší než 4. Na konci užívání žlutých tablet s placebem začněte s dalším blistrem.

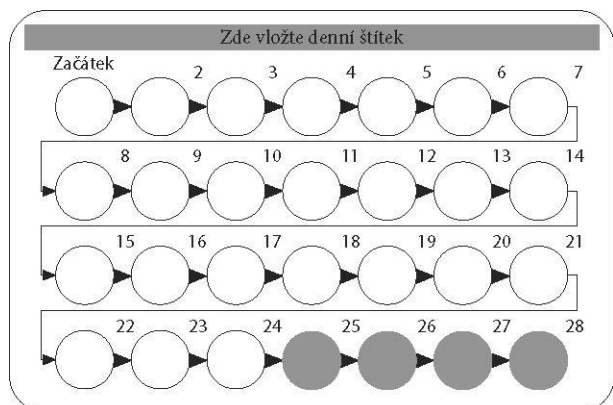
Pokud si nepamatujete, kolik bílých aktivních tablet jste vynechala, postupujte podle první možnosti, používejte bariérovou metodu, jako je kondom, jako dodatečné opatření, dokud si nevezmete správně tablety po 7 dní v řadě, a kontaktujte lékaře (nemusíte být chráněna před otěhotněním).

Pokud jste zapomněla užít bílé aktivní tablety v blistru a nemáte očekávané menstruační krvácení během užívání žlutých tablet s placebem ze stejného balení, můžete být těhotná. Před zahájením užívání tablet z dalšího blistru se musíte poradit se svým lékařem.

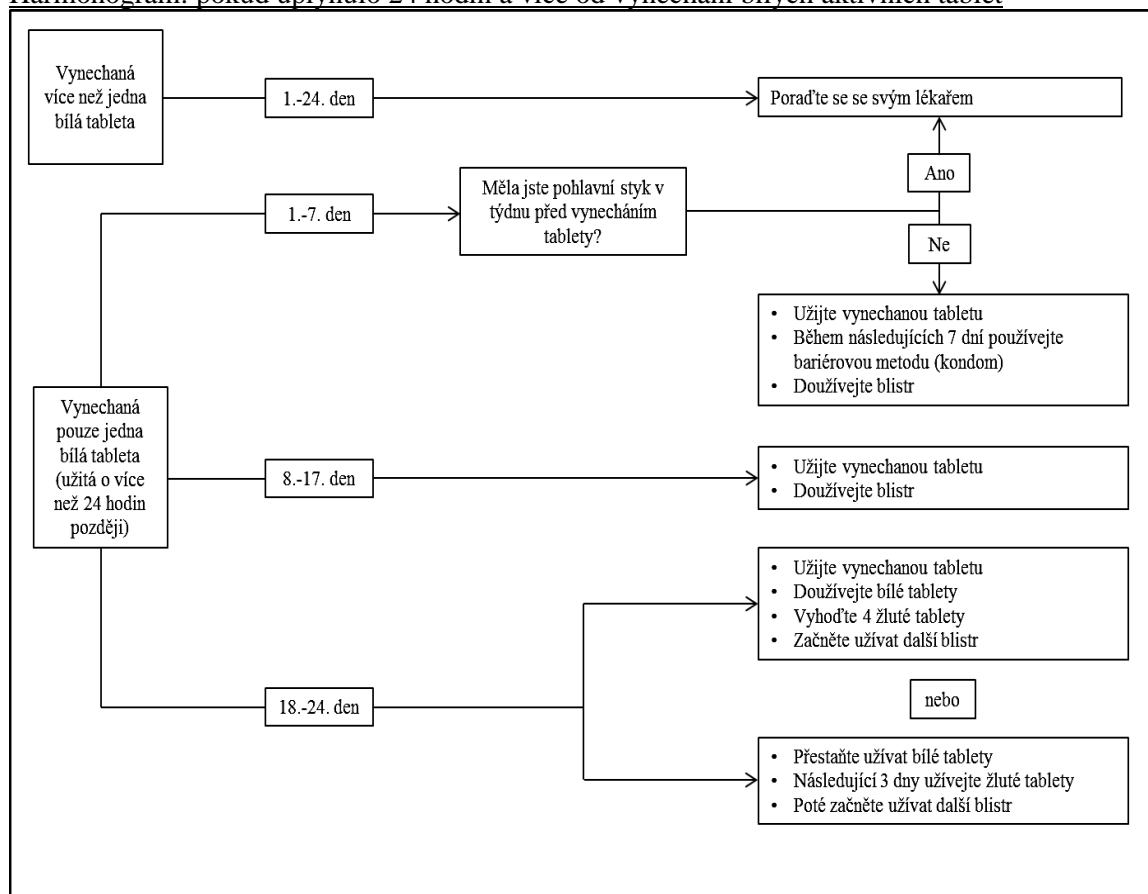
Následující doporučení se týká pouze zapomenutých žlutých tablet s placebem

Poslední 4 žluté tablety čtvrté řady jsou tablety s placebem, které neobsahují žádné aktivní látky. Pokud zapomenete užít tyto tablety, ochrana před otěhotněním přípravkem Zoely je zachována. Vyhod'te žlutou tabletu/žluté tablety s placebem, které jste vynechala, a začněte užívat tablety z dalšího blistru v obvyklou dobu.

Obrázek



Harmonogram: pokud uplynulo 24 hodin a více od vynechání bílých aktivních tablet



Jestliže zvracíte nebo máte těžký průjem

Pokud zvracíte 3 až 4 hodiny po užití bílé aktivní tablety, nebo máte těžký průjem, existuje riziko, že se aktivní látka v tabletách Zoely nemusí kompletně vstřebat do Vašeho těla. Tato situace je podobná té, kdy zapomenete užít bílou aktivní tabletu. Po zvracení nebo průjmu musíte co nejdříve užít další bílou aktivní tabletu z rezervního blistru. Pokud možno, vezměte si ji *během 24 hodin* od doby, kdy pilulku užíváte normálně. Další tabletu užijte v obvyklou dobu. Pokud to není možné nebo 24 hodin a více již uplynulo, máte se řídit doporučením výše „Jestliže jste zapomněla užít přípravek Zoely”.

Pokud máte těžký průjem, informujte, prosím, svého lékaře.

Žluté tablety jsou tablety s placebem, které neobsahují aktivní látku. Pokud zvracíte nebo máte těžký průjem 3 až 4 hodiny po užití žluté tablety s placebem, je ochrana před otěhotněním přípravkem Zoely zachována.

Jestliže chcete oddálit krvácení

Ačkoliv se to nedoporučuje, můžete oddálit krvácení, pokud vynecháte žluté tablety s placebem ze čtvrté řady a začnete okamžitě užívat nový blistr přípravku Zoely. Během užívání tohoto nového blistru můžete zaznamenat lehké krvácení podobné menstruaci. Přejete-li si, aby krvácení začalo v průběhu užívání druhého blistru, přerušete užívání bílých aktivních tablet a začnete užívat žluté tablety s placebem. Dokončete druhý blistr tím, že doužíváte 4 žluté tablety s placebem, a potom začnete s dalším (třetím) blistrem. **Jestliže si nejste jistá tím, jak postupovat, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.**

Jestliže chcete změnit den, ve kterém začíná krvácení

Užíváte-li tablety přesně podle uvedených pokynů, krvácení začne v průběhu užívání placeba. Pokud chcete tyto dny změnit, zkrátte počet dnů užívání placeba – to je, když užíváte žluté tablety s placebem - (ale nikdy počet dnů neprodlužujte – maximálně 4). Například, pokud začínáte užívat žluté tablety s placebem v pátek a chcete to změnit na úterý (o 3 dny dříve), musíte začít užívat nový blistr o 3 dny dříve než obvykle. V průběhu zkráceného intervalu užívání tablet s placebem nemusíte mít menstruační krvácení. V průběhu užívání dalšího blistru aktivních bílých tablet se však může objevit lehké krvácení podobné menstruačnímu.

Jestliže si nejste jistá, jak postupovat, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže se objeví neočekávané krvácení

Jako u všech kombinovaných pilulek můžete mít během prvních měsíců nepravidelné krvácení z pochvy (špinění nebo průnikové krvácení) mezi menstruačními krváceními. Je možné, že budete potřebovat menstruační vložky, ale pokračujte v užívání jako obvykle. Tyto nepravidelnosti obvykle vymizí, jakmile si Vaše tělo na pilulku zvykne (obvykle po 3 cyklech užívání). Pokud tyto obtíže přetrvávají, krvácení je silnější, nebo se znovu objeví po období pravidelného krvácení, poraďte se s lékařem.

Jestliže dojde k vynechání jednoho nebo více krvácení

Klinické studie s přípravkem Zoely ukázaly, že příležitostně může dojít k vynechání pravidelného menstruačního krvácení po 24. dnu.

- Pokud jste užívala všechny tablety správně a nezvracela jste nebo jste neměla těžký průjem nebo jste neužívala jiné léky, pak je velmi nepravděpodobné, že jste těhotná. Pokračujte v užívání přípravku Zoely jako obvykle. Viz také bod 3 „Jestliže zvracíte nebo máte těžký průjem” nebo bod 2 „Další léčivé přípravky a Zoely”.
- Pokud jste **neužívala** všechny tablety správně nebo pokud Vaše očekávané menstruační krvácení nepříjde dvakrát za sebou, můžete být těhotná. Kontaktujte ihned svého lékaře. Nezačínajte užívat další blistr přípravku Zoely dokud lékař nezkontroluje, zda nejste těhotná.

Jestliže jste přestala přípravek Zoely užívat

Užívání přípravku Zoely můžete ukončit kdykoli. Pokud nechcete otěhotnět, zeptejte se nejprve svého lékaře na jiné antikoncepční metody.

Pokud ukončíte užívání přípravku Zoely, protože chcete otěhotnět, bude nejhodnější, když počkáte, až budete mít pravidelné menstruační krvácení před pokusem o otěhotnění. To Vám pomůže stanovit datum porodu Vašeho dítěte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli nežádoucí účinek, zvláště pokud je závažný nebo trvalý, nebo pokud dojde k jakékoli změně Vašeho zdravotního stavu, o které si myslíte, že k ní došlo v důsledku užívání přípravku Zoely, informujte prosím svého lékaře.

Zvýšené riziko krevních sraženin v žilách (žilní tromboembolie (VTE) nebo krevní sraženiny v tepnách (arteriální tromboembolie, ATE) je přítomné u všech žen, které užívají kombinovanou

hormonální antikoncepci. Pro podrobnější údaje o různých rizicích v důsledku užívání kombinované hormonální antikoncepce si přečtěte bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zoely užívat“.

Následující nežádoucí účinky měly souvislost s používáním přípravku Zoely:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- akné
- změny v menstruačním cyklu (např. nepřítomnost nebo nepravidelnost)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- snížený zájem o sex; deprese/depresivní nálada; změny nálady
- bolest hlavy nebo migréna
- pocit na zvracení (nauzea)
- silné menstruační krvácení, bolest prsů, bolest v pánvi
- přírůstek tělesné hmotnosti

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- zvýšená chuť k jídlu, zadržování tekutin (otok)
- návaly horka
- otok břicha
- zvýšené pocení, vypadávání vlasů, svědění, suchá kůže, mastná kůže
- pocit těžkých nohou
- pravidelné, ale nepatrné menstruační krvácení, zvětšení prsů, prsní bulka, tvorba mléka mimo těhotenství, premenstruační syndrom, bolest při pohlavním styku, suchost pochvy nebo zevních pohlavních orgánů, křeče v děloze
- podrážděnost
- zvýšení hladiny jaterních enzymů

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- škodlivé krevní sraženiny v žíle nebo tepně, například:
 - v noze nebo chodidle (tj. hluboká žilní trombóza);
 - v plicích (tj. plicní embolie);
 - srdeční záchvat;
 - cévní mozková příhoda;
 - příznaky malé cévní mozkové příhody nebo dočasné cévní mozkové příhody známé jako tranzitorní ischemická ataka (TIA);
 - krevní sraženiny v játrech, žaludku/střevech, ledvinách nebo oku.

Možnost, že se u Vás objeví krevní sraženina, může být vyšší, pokud máte jiná onemocnění, která zvyšují riziko. (Pro více informací o stavech, které zvyšují riziko krevních sraženin, a příznacích krevní sraženiny viz bod 2.)

- snížená chuť k jídlu
- zvýšený zájem o sex
- porucha pozornosti
- suchost oka, nesnášenlivost kontaktních čoček
- sucho v ústech
- zlatohnědé pigmentové skvrny, většinou na obličeji, nadměrný růst vlasů
- vaginální zápach, nepříjemné pocity v pochvě nebo zevních pohlavních orgánech
- hlad
- onemocnění žlučníku

U uživatelů přípravku Zoely byly hlášeny alergické reakce (reakce z přecitlivělosti), ale frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

Další informace o možných nežádoucích účincích na menstruační cyklus (např. chybění nebo nepravidelnost) během užívání přípravku Zoely jsou uvedeny v bodu 3 „Kdy a jak se tablety užívají“, „Jestliže se objeví neočekávané krvácení“ a „Jestliže dojde k vynechání jednoho nebo více krvácení“.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zoely uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Kombinované pilulky (včetně přípravku Zoely), které se dále neužívají, se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo obecní kanalizace. Hormonální léčivé látky v tabletě mohou mít škodlivé účinky, pokud se dostanou do vodního prostředí. Vraťte je do lékárny nebo je zlikvidujte jiným bezpečným způsobem v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zoely obsahuje

- Léčivými látkami jsou: nomegestrol acetat a estradiolum
Bílé aktivní potahované tablety: jedna tableta obsahuje nomegestrol acetat 2,5 mg a estradiolum 1,5 mg (jako estradiolum hemihydrát).
Žluté potahované tablety s placebem: tableta neobsahuje žádné aktivní látky
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety (bílé aktivní a žluté potahované tablety s placebem):
Monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek Zoely obsahuje laktózu“), mikrokrystalická celulóza (E460), krospovidon (E1201), mastek (E553b), magnesium-stearát (E572) a koloidní bezvodý oxid křemičitý
Potahová vrstva tablety (bílé aktivní potahované tablety):
Polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 a mastek (E553b)
Potahová vrstva tablety (žluté potahované tablety s placebem):
Polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172)

Jak přípravek Zoely vypadá a co obsahuje toto balení

Aktivní potahované tablety jsou bílé a kulaté. Na obou stranách jsou označeny „ne“.

Potahované tablety s placebem jsou žluté a kulaté. Na obou stranách jsou označeny „p“.

Zoely je k dispozici v blistrech po 28 potahovaných tabletách (24 bílých aktivních potahovaných tablet a 4 žluté potahované tablety s placebem) zabalených v krabičce.

Velikosti balení: 28, 84, 168 a 364 potahových tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irsko

Výrobce

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Nomegestrol acetát (NOMAC) a chlormadinon acetát (CMA) jsou deriváty progestinu s antigonadotropními účinky. Oba progestiny mají další antiestrogenní, ale také antiandrogenní aktivitu. Bylo prokázáno, že jejich antiandrogenní aktivita je 30% (CMA) a 90% (NOMAC) v porovnání s cyproteron acetátem (CPA), který byl stanoven jako referenční antiandrogenní progestin se 100% antiandrogenní aktivitou u kastrovaných potkanů léčených androgenem (Kuhl 2005).

Schválené indikace nomegestrol acetátu a chlormadinon acetátu v monoterapii nebo v kombinaci s estradiolem nebo ethinylestradiolem se mezi různými silami a mezi jednotlivými zeměmi liší. Obecně jsou indikovány u gynekologických a menstruačních poruch, hormonální substituční terapie a v nižších dávkách jako hormonální antikoncepce.

Meningeom je vzácný mozkový nádor, který vyrůstá z obalů mozku. Ačkoli jsou meningeomy většinou benigní nádory, jejich umístění v intrakraniální oblasti může vést k závažným a potenciálně smrtelným následkům. U žen je přibližně dvakrát vyšší pravděpodobnost jejich vzniku než u mužů, což naznačuje, že v patofyziologii hrají roli pohlavní hormony.

Riziko vzniku meningeomu spojené s užíváním nomegestrol acetátu je známé od roku 2018. Toto riziko bylo poté projednáno během hodnocení PSUSA (PSUSA/00002181/201801), které se týkalo přípravků obsahujících nomegestrol v monoterapii, a bylo doplněno do informací o přípravku. V některých publikacích byly mezitím hlášeny případy regrese meningeomu po ukončení léčby nomegestrolem, což naznačuje hormonální/progestinovou roli léčivého přípravku při růstu těchto nádorů. Kromě toho bylo riziko diskutováno během hodnocení nomegestrolu v kombinaci s estradiolem (PSUSA/00002182/201801) v rámci PSUSA, což vedlo ke změnám v informacích o přípravku s cílem doporučit pečlivé monitorování meningeomů při použití těchto léčiv jako hormonální substituční terapie. Za účelem zohlednění tohoto rizika byly upraveny informace o přípravku Zoely.

U léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát byl v roce 2019 ve Francii pozorován nárůst hlášených případů meningeomu, přičemž na vnitrostátní úrovni byla zavedena další opatření k minimalizaci rizik, včetně úprav informací o přípravku u všech přípravků obsahujících chlormadinon 5 a 10 mg, aby se zohlednilo riziko vzniku meningeomu.

Za účelem dalšího objasnění vztahu mezi chlormadinon acetátem nebo nomegestrol acetátem a rizikem vzniku meningeomu provedla francouzská skupina EPI-PHARE dvě farmakoepidemiologické studie (Nguyen a kol. 2021) na základě údajů ze systému SNDS (Système national des données de santé – Francouzský národní systém zdravotních údajů). Výsledky naznačují zvýšené riziko vzniku meningeomu v závislosti na dávce a délce léčby nomegestrol acetátem nebo chlormadinon acetátem.

Dne 22. září 2021 proto příslušný francouzský vnitrostátní orgán (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) na základě farmakovigilančních údajů zahájil postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících nomegestrol acetát a přípravků obsahujících chlormadinon acetát a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena, nebo zrušena.

Výbor PRAC dne 7. července 2022 přijal doporučení, které následně posoudil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Účinnost chlormadinon acetátu nebo nomegestrol acetátu, rovněž v kombinaci s ethinylestradiolem nebo estradiolem, v jejich schválených indikacích byla v době registrace hodnocena v centrálních a vnitrostátních postupech registrace a považuje se za prokázanou.

Dvě nedávné kohortové studie, které provedli Nguyen a kol. (2021), jejichž cílem bylo vyhodnotit skutečný dopad dlouhodobého užívání CMA nebo NOMAC na riziko vzniku meningeomu u žen, doplňují k současným poznatkům dobře definované, strukturované a dlouhodobé údaje založené na administrativních zdravotních údajích ze systému SNDS (Système National des Données de Santé), který pokrývá přibližně 99 % francouzské populace. Výsledky ukázaly zvýšené riziko vzniku intrakraniálního meningeomu po expozici CMA nebo NOMAC s vysokou kumulativní dávkou a delší dobou expozice, s potenciálním poklesem po vysazení CMA nebo NOMAC. Síla spojitosti, silné účinky závislé na dávce a snížení rizika pozorované po přerušení léčby v délce nejméně jednoho roku podporují souvislost mezi expozicí CMA/NOMAC a zvýšeným rizikem vzniku meningeomů.

Analýza případů po uvedení přípravku na trh poukazuje také na zvýšené riziko vzniku meningeomu při dlouhodobém užívání přípravků s vysokou dávkou (CMA 5–10 mg a NOMAC 3,75–5 mg) u různých indikací. V případě CMA se většina hlášených případů týká použití přípravku v indikaci endometriózy. V případě NOMAC byl nejvyšší počet případů hlášen v souvislosti s používáním mimo schválené indikace (antikoncepce a endometrióza), po nichž následovala hlášení související se schválenou léčbou děložního leiomyomu a silného menstruačního krvácení.

Analýza případů meningeomu hlášených v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími CMA nebo NOMAC provedená v systému EudraVigilance navíc zjistila 359 kazuistik u přípravků obsahujících CMA a 461 kazuistik u přípravků obsahujících NOMAC, téměř všechny u žen, přičemž většina z nich byla ve věku od 40 do 60 let. Hlášené případy pocházely převážně z Francie a v roce 2019 došlo k prudkému nárůstu jejich počtu. Bylo získáno pouze několik kazuistik u kombinovaných přípravků s nízkou dávkou NOMAC, jako je přípravek Zoely.

Přípravky obsahující nízkou dávkou CMA (1–2 mg) nebo nízkou dávkou NOMAC (2,5 mg)

Riziko vzniku meningeomu při užívání CMA nebo NOMAC bylo rozpoznáno již dříve a v současné době se odráží v informacích o přípravku následujícím způsobem:

- Přípravky obsahující v monoterapii CMA v nízké dávce: kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze.
- Kombinované přípravky obsahující nízké dávky NOMAC: kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze a upozornění na riziko vzniku meningeomu.

Ačkoli v rámci přezkumu nebylo možné identifikovat žádné zvýšené riziko konkrétně v souvislosti s používáním přípravků s nízkou dávkou, je třeba poznamenat, že existují situace, kdy mohou být pacienti přípravkům s nízkou dávkou vystaveni dlouhodobě, a proto se riziko vzniku meningeomu spojené s přípravky s nízkou dávkou považuje za potenciálně významné riziko. Vzhledem k tomu, že se riziko zvyšuje se zvyšující se kumulativní dávkou, výbor PRAC usoudil, že by se upozornění na toto riziko mělo odrazit v informacích o přípravku pro přípravky obsahující nízké dávky CMA (1–2 mg) nebo NOMAC (2,5 mg) a že by použití těchto přípravků mělo být kontraindikováno u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze. Je třeba poznamenat, že u některých přípravků, např. přípravku Zoely, již byly v informacích o přípravku kontraindikace a upozornění týkající se rizika vzniku meningeomu zohledněny, výbor PRAC nicméně doporučil další změny dříve schváleného znění, aby odráželo současné znalosti a bylo v souladu s příslušnou třídou. U přípravků obsahujících CMA nebo NOMAC v nízké dávce by měl být navíc zaveden cílený kontrolní dotazník (pokud ještě není stanoven) pro případy meningeomů s cílem zajistit vysoce

kvalitní hlášení a usnadnit posouzení příčinné souvislosti v budoucnosti. Výbor PRAC odsouhlasil klíčové prvky tohoto cíleného kontrolního dotazníku.

Přípravky obsahující vysokou dávku CMA (5–10 mg) nebo vysokou dávku NOMAC (3,75–5 mg)

Ačkoli byl meningeom hlášen pouze jako vzácná příhoda u přípravků obsahujících CMA, příčinná souvislost mezi meningeomem a přípravky obsahujícími vysokou dávku CMA nebo vysokou dávku NOMAC se považuje za prokázanou. Na základě toho se má za to, že poměr přínosů a rizik by měl být u možností léčby přípravky s vysokým obsahem dávky zohledněn s omezením na situace, kdy jsou jiné intervence považovány za nevhodné, a léčba by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu trvání. Kromě toho by měla být do informací o přípravku přidána kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze a upozornění, že je třeba sledovat příznaky meningeomu a že by v případě diagnostikovaného meningeomu měla být léčba ukončena. Výbor PRAC navíc doporučil, aby informace o výsledcích dvou epidemiologických studií provedených skupinou Nguyen a kol. byly zohledněny v informacích o přípravku.

Během tohoto přezkoumání výbor PRAC zvážil potřebu doporučit vyšetření magnetickou rezonancí u pacientů před léčbou CMA nebo NOMAC a pravidelně v jejím průběhu. Vzhledem k zátěži pro jednotlivé pacienty a velmi vysokému počtu magnetických rezonancí, které je třeba provést k diagnostikování jediného případu meningeomu u pacienta bez příznaků z důvodu nízké incidence meningeomu při použití CMA/NOMAC, však výbor PRAC usoudil, že toto opatření by nebylo přiměřené.

S ohledem na zjištění studií, které provedli Nguyen a kol., je třeba zdravotnickým pracovníkům připomenout varování a kontraindikace týkající se rizika vzniku meningeomu u všech přípravků prostřednictvím informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky a informovat je o nových omezeních týkajících se používání přípravků obsahujících vysoké dávky CMA nebo NOMAC. Informační dopisy pro zdravotnické pracovníky mají společně distribuovat držitelé rozhodnutí o registraci v každém členském státě. Tyto informační dopisy by měly být distribuovány endokrinologům, gynekologům, praktickým lékařům, učeným společnostem a všem dalším relevantním cílovým skupinám, které budou dále definovány na vnitrostátní úrovni.

Výbor PRAC zvážil potřebu dalších činností v oblasti farmakovigilance s cílem vyhodnotit účinnost navrhovaných opatření k minimalizaci rizik a byl toho názoru, že všichni držitelé rozhodnutí o registraci by měli analyzovat chování předepisujících lékařů a jejich informovanost a vyhodnotit účinnost nově zavedených opatření pro minimalizaci rizik v nadcházejících zprávách PSUR pro příslušné léčivé látky.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro všechny přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát.
- Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje o riziku vzniku meningeomu během nebo po použití léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát a to buď samostatně, nebo v kombinaci, zejména epidemiologické studie včetně studií francouzského systému zdravotního pojištění (CNAM), jakož i kazuistiky po uvedení přípravku na trh a údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci.
- Výbor PRAC na základě údajů dospěl k závěru, že absolutní riziko vzniku meningeomu způsobené léčbou přípravky obsahujícími chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát zůstává nízké. Riziko se však zvyšuje se zvyšujícími se kumulativními dávkami a délkou léčby chlormadinonem nebo nomegestrol acetátem. Výbor PRAC rovněž konstatoval, že riziko vzniku meningeomu se může po ukončení léčby snížit.

- Výbor PRAC proto doporučil, aby léčba přípravky obsahujícími vysoké dávky chlormadinon acetátu (5–10 mg) nebo nomegestrol acetátu (3,75–5 mg) byla omezena na situace, kdy se alternativní léčba nebo intervence považují za nevhodné. Léčba by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu trvání. Výbor navíc doporučil, aby tyto přípravky s vysokými dávkami byly kontraindikovány u pacientů s meningeomem nebo s meningeomem v anamnéze.
- Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že ačkoli nebylo specificky identifikováno zvýšené riziko vzniku meningeomu po užívání léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát v nízké dávce, a to ani samostatně, ani v kombinaci, je třeba poznamenat, že existují situace, kdy mohou být pacienti přípravkům s nízkou dávkou vystaveni dlouhodobě. Vzhledem k tomu, že se riziko zvyšuje se zvyšujícími se kumulativními dávkami chlormadinon acetátu nebo nomegestrol acetátu, výbor doporučil, aby u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze byly rovněž kontraindikovány přípravky obsahující chlormadinon acetát (1–2 mg) nebo nomegestrol acetát (2,5 mg) v nízké dávce.
- Výbor doporučil další aktualizace informací o přípravku pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát tak, aby odrážely současné znalosti o riziku vzniku meningeomu.
- Výbor doporučil, aby všichni držitelé rozhodnutí o registraci vyhodnotili účinnost nově zavedených opatření pro minimalizaci rizik v nadcházejících zprávách PSUR pro příslušné léčivé látky.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát zůstává příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Bude distribuován informační dopis pro zdravotnické pracovníky s cílem informovat je o výše uvedených doporučeních.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a přípravky obsahující nomegestrol acetát.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující nomegestrol a léčivé přípravky obsahující chlormadinon za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující nomegestrol a léčivé přípravky obsahující chlormadinon.