

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Weißer wirkstoffhaltige Filmtablette: Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat).

Gelbe Placebo-Filmtablette: Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede weiße wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 57,71 mg Lactose-Monohydrat.

Jede gelbe Placebo-Filmtablette enthält 61,76 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Wirkstoffhaltige Filmtabletten: weiß, rund und auf beiden Seiten mit "ne" gekennzeichnet.

Placebo-Filmtabletten: gelb, rund und auf beiden Seiten mit "p" gekennzeichnet.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption.

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

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

## Spezielle Patientengruppen

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### Einnahme von Zoely

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

### Beginn der Einnahme von Zoely

*Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)*

Die Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des normalen weiblichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Monatsblutung) zu beginnen. Auf diese Weise sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

*Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)*

Mit der Einnahme von Zoely ist vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisher eingenommenen KOK zu beginnen, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebophase des bisher eingenommenen KOK. Wurde bisher ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so sollte mit der Einnahme von Zoely möglichst am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch, wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

*Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Implantat, Injektion) oder einem intrauterinen Hormon-Freisetzungssystem (IUS)*

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

### *Nach einem Abort im 1. Trimenon*

Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

### *Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon*

Mit der Einnahme sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn sollte die Anwenderin angewiesen werden, zusätzlich so lange eine Barrieremethode anzuwenden, bis sie über einen kontinuierlichen Zeitraum von 7 Tagen weiße wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat. Hatte die Anwenderin jedoch in der Zwischenzeit Geschlechtsverkehr, ist vor dem Beginn der Anwendung des KOK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

### *Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme*

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

Wurde die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um weniger als 24 Stunden überschritten, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Sobald sie es bemerkt, sollte die Anwenderin diese Tablette sofort und die darauf folgenden Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen.

Wurde die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um 24 Stunden oder mehr überschritten, ist möglicherweise kein vollständiger Konzeptionsschutz mehr gegeben. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

#### *Tag 1 - 7*

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Zusätzlich sollte solange eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden, bis die Anwenderin ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen weiße Tabletten eingenommen hat. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### *Tag 8 - 17*

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Vorausgesetzt, dass an den vorangegangenen 7 Tagen, bevor die erste Tablette vergessen wurde, die Tabletten regelmäßig eingenommen wurden, ist keine Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden erforderlich. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte der Anwenderin geraten werden, zusätzliche Verhütungsmethoden anzuwenden, bis sie ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen weiße Tabletten eingenommen hat.

#### *Tag 18 - 24*

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

1. Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen, bis die weißen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebotabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Es muss sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bis zum Abschnittsende der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Blisterpackung eine Abbruchblutung eintritt, allerdings sind an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, Durchbruch- oder Schmierblutungen möglich.
2. Der Anwenderin kann auch geraten werden, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abubrechen. Sie sollte dann maximal 3 Tage Placebotabletten aus der letzten Reihe einnehmen, sodass die Summe aus Placebotabletten plus vergessener, weißer wirkstoffhaltiger Tabletten höchstens 4 ergibt. Anschließend ist mit der neuen Blisterpackung fortzufahren.

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

Bitte beachten: Ist sich die Anwenderin bezüglich Anzahl oder Farbe der vergessenen Tabletten und der erforderlichen Vorgehensweise unsicher, sollte sie eine Barrieremethode anwenden, bis sie ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen weiße Tabletten eingenommen hat.

#### *Gelbe Placebotabletten vergessen*

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

### Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Resorption der Wirkstoffe möglicherweise unvollständig sein. Es sind dann zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen zu treffen.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 - 4 Stunden nach Einnahme einer weißen Tablette sollte entsprechend wie bei einer vergessenen Tablette vorgegangen werden, d.h. es sollte so bald wie möglich eine neue Tablette eingenommen werden. Falls möglich sollte die neue Tablette innerhalb von 24 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit eingenommen werden. Die nächste Tablette sollte dann zur gewohnten Einnahmezeit eingenommen werden. Liegt die letzte Tabletteneinnahme 24 Stunden oder länger zurück, sind die Hinweise zu vergessenen Tabletten zu befolgen, wie im Abschnitt 4.2 "Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme" beschrieben. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss/müssen die zusätzliche(n) weiße(n) Tablette(n) einer weiteren Packung entnommen werden.

### Verschiebung oder Verzögerung der Monatsblutung

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

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

- Vorliegen oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende (unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder vorausgegangene VTE (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [PE]).
  - Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel.
  - Größere Operation mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4).
  - Hohes Risiko für venöse Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).
  
- Vorliegen oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende arterielle Thromboembolie, vorausgegangene arterielle Thromboembolie (z. B. Myokardinfarkt) oder Prodromalstadium einer arteriellen Thromboembolie (z. B. Angina pectoris).
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, vorausgegangener Schlaganfall oder Prodromalstadium eines Schlaganfalls (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]).

- Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans).
- Vorausgegangene Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen.
- Hohes Risiko für arterielle Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Symptomen einer Gefäßerkrankung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie.
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis in Verbindung mit schwerer Hypertriglyzeridämie.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben.
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne).
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust).
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Warnhinweise**

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

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

### **Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)**

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

### **Risikofaktoren für VTE**

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

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

---

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



**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anmerkung</b>
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.  Besonders wichtig bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren.
Längere Immobilisierung, größere Operation, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma  Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen wird geraten, die Anwendung der Pille (bei einer elektiven Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Wiederherstellung der Beweglichkeit wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.  Wurde Zoely nicht rechtzeitig abgesetzt, muss eine antithrombotische Therapie erwogen werden.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. vor dem Alter von 50 Jahren).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Facharzt zu überweisen, bevor eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronische entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

### **Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)**

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (PE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

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

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

### **Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)**

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

### **Risikofaktoren für ATE**

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK ist bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen, erhöht (siehe Tabelle). Zoely ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE, die zu einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose führen, aufweisen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss das Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Tabelle: Risikofaktoren für ATE**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anmerkung</b>
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahre, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.  Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. vor dem Alter von 50 Jahren).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Facharzt zu überweisen, bevor eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung eines KHK getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

### Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

### Tumore

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

## Hepatitis C

- In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

## Sonstige Erkrankungen

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Anwendung von KOK möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
- Obwohl unter der Anwendung von KOK bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und klinisch manifester Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von KOK zu einer anhaltenden, klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung, sollte der Arzt vorsichtshalber vorübergehend einen Einnahmestopp verordnen und eine antihypertensive Behandlung einleiten. Die neuerliche Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von KOK berichtet, jedoch gibt es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Anwendung von KOK: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.
- Obwohl KOK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die KOK einnehmen, besonders während der ersten Monate der Anwendung sorgfältig überwacht werden.
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und die Verschlimmerung einer Depression sind in Zusammenhang mit der Anwendung von KOK gebracht worden.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## Ärztliche Untersuchung/Beratung

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

einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und die Verhaltensweise bei einer vermuteten Thrombose hinzuweisen.

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

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

### Verminderte Wirksamkeit

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

### Zykluskontrolle

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

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

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

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

### Kinder und Jugendliche

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

### Labortests

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden

Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen innerhalb des Normbereichs.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen von Begleitmedikationen sollten zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

##### Einfluss anderer Arzneimittel auf Zoely

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

Leberstoffwechsel: Wechselwirkungen können auftreten mit Substanzen, die CYP450-Enzyme induzieren, was eine erniedrigte Konzentration der Sexualhormone und eine verminderte Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva, einschließlich Zoely, zur Folge hat. Zu diesen Substanzen zählen insbesondere Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Topiramal, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamat); Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin); Johanniskraut; Bosentan und HIV- oder Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Boceprevir, Telaprevir) und Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz).

Eine Enzyminduktion kann nach wenigen Behandlungstagen auftreten. Die maximale Enzyminduktion wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Arzneimitteltherapie kann die Enzyminduktion für ca. 28 Tage anhalten.

Eine kontrazeptive Barrieremethode sollte auch während der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren und für 28 Tage nach ihrer Beendigung angewendet werden. Bei Langzeitanwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren, sollte ein anderer Konzeptionsschutz in Betracht gezogen werden.

Wenn die gleichzeitige medikamentöse Behandlung länger dauert, als wirkstoffhaltige Tabletten in der aktuellen Blisterpackung enthalten sind, sollten die normalerweise folgenden Placebotabletten ausgelassen werden und es sollte sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von starken (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) oder mäßig starken (z. B. Fluconazol, Diltiazem, Erythromycin) CYP3A4-Hemmern kann die Serumkonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen erhöhen.

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

##### Einfluss von Zoely auf andere Arzneimittel

Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, können die Konzentrationen von Lamotrigin um nahezu 50 % erniedrigen. Vorsicht ist insbesondere geboten, wenn Frauen, die gut auf Lamotrigin eingestellt sind, zum ersten Mal kombinierte Kontrazeptiva, auch mit Estradiol, anwenden.

### Sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir geboten.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Zoely darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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

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

In Tierstudien konnte eine Reproduktionstoxizität der Kombination aus Nomegestrolacetat/Estradiol beobachtet werden (präklinische Daten zur Sicherheit siehe Abschnitt 5.3).

Das erhöhte Risiko einer VTE während der Zeit nach einer Geburt muss in Betracht gezogen werden, wenn mit der Anwendung von Zoely erneut begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

### Stillzeit

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

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

### Fertilität

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

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

Zoely hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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



Systemorganklasse	Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Terminologie <sup>1</sup>			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Reizbarkeit, Ödeme	Hunger
Untersuchungen		Gewichtszunahme	erhöhte Leberenzyme	

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

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

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

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei randomisierten, unverblindeten, vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden mehr als 3.200 Frauen über einen Zeitraum von bis zu 13 aufeinander folgenden Zyklen mit Zoely und mehr als 1.000 Frauen mit Drospirenon 3 mg – Ethinylestradiol 30 µg (Therapieschema 21/7) behandelt.

In der Zoely Gruppe wurde von 15,4 % der Frauen Akne berichtet (versus 7,9 % in der Vergleichsgruppe), Gewichtszunahme wurde von 8,6 % der Frauen berichtet (versus 5,7 % in der Vergleichsgruppe) und anormale Abbruchblutung (überwiegend Ausbleiben der Abbruchblutung) wurde von 10,5 % der Frauen berichtet (versus 0,5 % in der Vergleichsgruppe).

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

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

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

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

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

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

In einer randomisierten, unverblindeten klinischen Studie wurden 32 Frauen über 6 Zyklen mit Zoely behandelt.

Nach Absetzen von Zoely wurde bei 79 % der Frauen das Einsetzen der Ovulation während der ersten 28 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme beobachtet.

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

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Vorliegende Daten zur Pharmakokinetik werden in Abschnitt 5.2 beschrieben.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Nomegestrolacetat

#### *Resorption*

Oral angewendetes Nomegestrolacetat wird rasch resorbiert.

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

#### *Verteilung*

Nomegestrolacetat ist weitgehend an Albumin gebunden (97 - 98 %). Es bindet sich jedoch nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) oder das kortikoidbindende Globulin (CBG). Das scheinbare Verteilungsvolumen von Nomegestrolacetat im *Steady State* beträgt  $1.645 \pm 576$  l.

#### *Biotransformation*

Nomegestrolacetat wird durch Zytochrom-P-450-Leberenzyme, hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP3A5, vermutlich unter Mitwirkung von CYP2C19 und CYP2C8, in verschiedene inaktive hydroxylierte Metaboliten metabolisiert. Nomegestrolacetat und seine hydroxylierten Metaboliten

werden in einem extensiven Phase-2-Metabolismus zu Glukuroniden und Sulfaten konjugiert. Die scheinbare *Clearance* im *Steady State* beträgt 26 l/h.

#### *Elimination*

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

#### *Linearität*

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

#### *Steady-State-Bedingungen*

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

#### *Arzneimittel-Wechselwirkungen*

Nomegestrolacetat verursacht *in vitro* keine nennenswerte Induktion oder Inhibition irgendeines Zytochrom-P-450-Enzyms und entfaltet keine klinisch relevante Wechselwirkung mit dem P-gp-Transporter.

### Estradiol

#### *Resorption*

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

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation*

Orales exogenes Estradiol wird weitgehend metabolisiert. Der Metabolismus von exogenem und endogenem Estradiol ist ähnlich. Estradiol wird rasch im Darm und in der Leber in verschiedene Metaboliten transformiert, hauptsächlich in Estron, die anschließend konjugiert werden und den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen. Zwischen Estradiol, Estron und dem Estron-Sulfat besteht auf Grund der verschiedenen Enzymaktivitäten, einschließlich der Estradiol-Dehydrogenasen, Sulfotransferasen und der Aryl-Sulfatasen ein dynamisches Fließgleichgewicht. Oxidation von Estron und Estradiol involvieren Zytochrom-P-450-Enzyme, hauptsächlich CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatisch), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 und CYP2C9.

#### *Elimination*

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

### *Steady-State-Bedingungen*

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

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Auswirkung bei eingeschränkter Nierenfunktion*

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

#### *Auswirkung bei eingeschränkter Leberfunktion*

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

#### *Ethnische Gruppen*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Estradiol, Nomegestrolacetat oder deren Kombination zeigten die zu erwartenden estrogenen und gestagenen Effekte.

Die mit der Kombination durchgeführten Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten eine Fetotoxizität, die der Estradiol-Exposition entspricht.

Mit der Kombination wurden keine Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential durchgeführt. Nomegestrolacetat ist nicht genotoxisch.

Es muss jedoch bedacht werden, dass Sexualsteroiden das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten und gelbe Placebo-Filmtabletten)

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Crospovidon (E 1201)

Talkum (E 553b)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 572)

Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Filmüberzug (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten)

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum (E 553b)

Filmüberzug (gelbe Placebo-Filmtabletten)

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum (E 553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 28 Filmtabletten (24 weiße Filmtabletten und 4 gelbe Filmtabletten).

Packungsgrößen: 28, 84, 168 und 364 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. April 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Organon (Ireland) Ltd.  
Drynam Road  
Swords  
Co. Dublin  
Irland

Delpharm Lille S.A.S.  
Z.I. de Roubaix Est  
Rue de Toufflers  
59390 Lys-Lez-Lannoy  
Frankreich

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Niederlande

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



- **Riskomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Eine prospektive Beobachtungsstudie, um insbesondere das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) und ATE bei Anwenderinnen von Nomegestrol/Estradiol im Vergleich zum VTE-Risiko bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva, die Levonorgestrel enthalten, zu evaluieren. Vorlage des finalen Studienberichts	30. Juni 2020

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoely 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten  
Nomegestrolacetat/Estradiol

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede weiße wirkstoffhaltige Tablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
168 Filmtabletten  
364 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pharmazeutischer Unternehmer:  
Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

zoely

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg Tabletten  
Nomegestrolacetat/Estradiol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

[Box zum Aufkleben des Tagesetiketts gekennzeichnet mit:] Tagesetikett hier aufkleben

[Nummerierung jeder einzelnen Tablette:] Start, 2, ....28

[Pfeile zeigen an, in welcher Reihenfolge die Tabletten eingenommen werden müssen:] →

**BOGEN MIT TAGESETIKETT, DER ZUSAMMEN MIT DER  
GEBRAUCHSINFORMATION ZUR VERFÜGUNG GESTELLT WIRD**

Tagesetikett

Wählen Sie das Tagesetikett, das mit Ihrem ersten Einnahmetag beginnt.

Kleben Sie das Etikett über die Worte "Tagesetikett hier aufkleben".

SO MO DI MI DO FR SA  
MO DI MI DO FR SA SO  
DI MI DO FR SA SO MO  
MI DO FR SA SO MO DI  
DO FR SA SO MO DI MI  
FR SA SO MO DI MI DO  
SA SO MO DI MI DO FR

[Angaben auf dem 2. Bogen mit Tagesetikett für 84 Tabletten]:

SO MO DI MI DO FR SA  
MO DI MI DO FR SA SO  
DI MI DO FR SA SO MO  
MI DO FR SA SO MO DI  
DO FR SA SO MO DI MI  
FR SA SO MO DI MI DO  
SA SO MO DI MI DO FR

[Vor den Tagesetiketten, die für die zweite Blisterpackung vorgesehen sind:] Blisterpackung 2

[Vor den Tagesetiketten, die für die dritte Blisterpackung vorgesehen sind:] Blisterpackung 3

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Zoely 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten Nomegestrolacetat/Estradiol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

#### **Wichtige Informationen über kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK):**

- Bei korrekter Anwendung zählen sie zu den zuverlässigsten reversiblen Verhütungsmethoden.
- Sie bewirken eine leichte Zunahme des Risikos für ein Blutgerinnsel in den Venen und Arterien, insbesondere im ersten Jahr der Anwendung oder nach Wiederaufnahme der Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums nach einer mindestens 4-wöchigen Unterbrechung.
- Seien Sie bitte aufmerksam und wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie vermuten, Symptome eines Blutgerinnsels zu haben (siehe Abschnitt 2, „Blutgerinnsel“).

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Zoely und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zoely beachten?
3. Wie ist Zoely anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zoely aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Zoely und wofür wird es angewendet?**

Zoely ist eine empfängnisverhütende Pille, die zur Schwangerschaftsverhütung angewendet wird.

- Alle 24 weißen Filmtabletten sind wirkstoffhaltige Tabletten, die eine kleine Menge von zwei verschiedenen weiblichen Hormonen enthalten. Diese sind Nomegestrolacetat (ein Gelbkörperhormon) und Estradiol (ein Östrogen).
- Die 4 gelben Tabletten sind wirkstofffreie Tabletten, die keine Hormone enthalten und Placebotabletten genannt werden.
- Empfängnisverhütende Pillen, die, wie Zoely, zwei verschiedene Hormone enthalten, werden "kombinierte Pillen" genannt.
- Zoely enthält das Östrogen Estradiol, das mit dem natürlichen Hormon, das während eines Monatszyklus von Ihren Eierstöcken produziert wird, identisch ist.
- Zoely enthält das Gestagen Nomegestrolacetat, das sich vom Hormon Progesteron ableitet. Progesteron wird während eines Monatszyklus von Ihren Eierstöcken produziert.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zoely beachten?

### Allgemeine Hinweise

Bevor Sie mit der Anwendung von Zoely beginnen, lesen Sie die Informationen zu Blutgerinnseln (Thrombose) in Abschnitt 2. Es ist besonders wichtig, die Informationen zu den Symptomen eines Blutgerinnsels zu lesen – siehe Abschnitt 2, „Blutgerinnsel“.

Bevor Sie mit der Einnahme von Zoely beginnen können, wird Ihnen Ihr Arzt einige Fragen zu Ihrer eigenen Krankengeschichte und zu jener naher Verwandter stellen. Außerdem wird der Arzt den Blutdruck messen und, je nach persönlichem Zustand, möglicherweise weitere Tests durchführen.

In dieser Gebrauchsinformation werden verschiedene Situationen beschrieben, in denen Sie die Pilleneinnahme abbrechen müssen oder in denen die Pille weniger wirksam sein kann. In diesen Situationen sollten Sie keinen Geschlechtsverkehr haben oder zusätzlich nicht hormonelle Verhütungsmethoden wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode anwenden. Verwenden Sie nicht die Kalender- oder Temperaturmethode. Diese Methoden können unzuverlässig sein, da die Pille die monatlichen Temperaturschwankungen und Veränderungen des Gebärmutter Schleims, die während des Monatszyklus auftreten, beeinflusst.

**Wie andere hormonelle Verhütungsmittel bietet Zoely keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.**

### Wann Zoely nicht angewendet werden darf

Zoely darf nicht angewendet werden, wenn eine der nachstehend aufgeführten Gegebenheiten auf Sie zutrifft. Wenn eine der nachstehend aufgeführten Gegebenheiten auf Sie zutrifft, müssen Sie dies Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird dann mit Ihnen besprechen, welche andere Form der Empfängnisverhütung für Sie besser geeignet ist.

- wenn Sie ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß Ihrer Beine (tiefe Beinvenenthrombose, TVT), Ihrer Lunge (Lungenembolie, PE) oder einem anderen Organ haben (oder jemals hatten);
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Störung der Blutgerinnung leiden - beispielsweise Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Faktor-V-Leiden oder Antiphospholipid-Antikörper;
- wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen oder für eine längere Zeit bettlägerig sind (siehe Abschnitt "Blutgerinnsel");
- wenn Sie jemals einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten;
- wenn Sie eine Angina pectoris (eine Erkrankung, die starke Brustschmerzen verursacht und ein erstes Anzeichen für einen Herzinfarkt sein kann) oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA – vorübergehende Symptome eines Schlaganfalls) haben (oder jemals hatten);
- wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden, die Ihr Risiko für ein Blutgerinnsel in einer Arterie erhöhen können:
  - schwerer Diabetes mit Schädigung der Blutgefäße
  - sehr hoher Blutdruck
  - sehr hoher Blutfettspiegel (Cholesterin oder Triglyzeride)
  - eine Krankheit, die als Hyperhomocysteinämie bekannt ist;
- wenn Sie an einem bestimmten Typ von Migräne, der sogenannten "Migräne mit Aura" leiden (oder litten);
- wenn Sie eine Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) verbunden mit hohen Blutfettwerten haben (oder hatten);
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben (oder hatten) und die Leberfunktion noch eingeschränkt ist;
- wenn Sie einen gutartigen oder bösartigen Tumor der Leber haben (oder hatten);

- wenn Sie Brustkrebs oder einen Krebs in den Geschlechtsorganen haben (oder hatten) oder wenn der Verdacht darauf besteht;
- wenn bei Ihnen nicht abgeklärte Blutungen aus der Scheide auftreten;
- wenn Sie allergisch gegen Estradiol oder Nomegestrolacetat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sollte eine der angeführten Gegebenheiten erstmals während der Anwendung von Zoely auftreten, brechen Sie die Anwendung sofort ab und wenden Sie sich an Ihren Arzt. Bis zur Abklärung sollten Sie eine nicht hormonelle Verhütungsmethode anwenden. Siehe auch "Allgemeine Hinweise" im vorhergehenden Abschnitt 2.

### **Wann besondere Vorsicht bei der Anwendung von Zoely erforderlich ist**

Wann sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden?

#### **Suchen Sie dringend ärztliche Hilfe auf**

- wenn Sie mögliche Anzeichen eines Blutgerinnsels bemerken, die bedeuten könnten, dass Sie ein Blutgerinnsel im Bein (d. h. eine tiefe Beinvenenthrombose), ein Blutgerinnsel in der Lunge (d. h. eine Lungenembolie), einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall haben (siehe "Blutgerinnsel" im nachfolgenden Absatz).

Zur Beschreibung der Anzeichen dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen lesen Sie bitte unter "Wie man ein Blutgerinnsel erkennt".

- wenn Sie irgendwelche Änderungen Ihres Gesundheitszustandes bemerken, insbesondere solche, die sich auf in dieser Gebrauchsinformation beschriebene Sachverhalte beziehen (siehe auch Abschnitt 2 "Wann Zoely nicht angewendet werden darf"; beachten Sie dabei auch, wenn sich der Gesundheitszustand eines Blutsverwandten ändert);
- wenn Sie einen Knoten in der Brust spüren;
- wenn Sie Symptome eines Angioödems bemerken, wie Schwellungen des Gesichts, der Zunge und/oder des Rachens und/oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Nesselsucht verbunden mit Atemproblemen;
- wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden wollen (siehe auch Abschnitt 2 "Anwendung von Zoely zusammen mit anderen Arzneimitteln");
- wenn Sie wissen, dass Ihre Beweglichkeit für längere Zeit eingeschränkt sein wird oder dass Ihnen eine Operation bevorsteht (informieren Sie Ihren Arzt mindestens vier Wochen im Voraus);
- wenn Sie ungewöhnliche, starke Blutungen aus der Scheide haben;
- wenn Sie in der ersten Woche einer Blisterpackung die Einnahme einer oder mehrerer Tabletten vergessen haben und in den sieben vorangegangenen Tagen ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten (siehe auch Abschnitt 3 "Wenn Sie die Einnahme von Zoely vergessen haben");
- wenn Sie starken Durchfall haben oder stark erbrechen müssen;
- wenn Ihre Periode ausbleibt und Sie vermuten, dass Sie schwanger sein könnten. (Setzen Sie die Anwendung der nächsten Blisterpackung erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt fort. Siehe auch Abschnitt 3 "Wenn eine oder mehrere Perioden ausgeblieben sind".)

#### **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Gegebenheiten auf Sie zutrifft.**

Sie müssen Ihrem Arzt auch sagen, ob sich diese während der Anwendung von Zoely entwickelt oder verschlechtert hat.

- wenn Sie ein angeborenes Angioödem haben. Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Sie Symptome eines Angioödems bemerken, wie Schwellungen des Gesichts, der Zunge und/oder des Rachens und/oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Nesselsucht verbunden mit Atemproblemen. Mittel, die Östrogene enthalten, können Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern;
- wenn in der nahen Verwandtschaft jemand Brustkrebs hat oder hatte;

- wenn Sie an einer Epilepsie leiden (siehe Abschnitt 2 "Anwendung von Zoely zusammen mit anderen Arzneimitteln");
- wenn Sie eine Lebererkrankung (z. B. Gelbsucht) oder Gallenblasenerkrankung (z. B. Gallensteine) haben;
- wenn Sie Diabetes haben;
- wenn Sie eine Depression haben;
- wenn Sie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung) haben;
- wenn Sie systemischen Lupus erythematodes (SLE - eine Krankheit, die Ihr Immunsystem betrifft) haben;
- wenn Sie ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS - eine Störung der Blutgerinnung, die zu Nierenversagen führt) haben;
- wenn Sie Sichelzellenanämie (eine vererbte Erkrankung der roten Blutkörperchen) haben;
- wenn Sie erhöhte Blutfettspiegel (Hypertriglyzeridämie) haben oder diese Erkrankung in Ihrer Familie vorgekommen ist. Hypertriglyzeridämie wurde mit einem erhöhten Risiko für eine Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) verbunden;
- wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen oder für eine längere Zeit bettlägerig sind (siehe Abschnitt 2 "Blutgerinnsel");
- wenn Sie vor kurzem entbunden haben, ist Ihr Risiko für Blutgerinnsel erhöht. Fragen Sie Ihren Arzt, wie bald nach der Entbindung Sie mit der Einnahme von Zoely beginnen können;
- wenn Sie in den Venen unter der Haut eine Entzündung haben (oberflächliche Thrombophlebitis);
- wenn Sie Varizen haben;
- wenn bei Ihnen eine Erkrankung erstmals auftrat oder sich während einer Schwangerschaft oder der vorangegangenen Anwendung von Sexualhormonen verschlechterte: z. B. Hörverlust, Porphyrie (eine Blutkrankheit), Herpes gestationis (während der Schwangerschaft auftretender Hautausschlag mit Bläschenbildung), Chorea minor (eine Erkrankung der Nerven mit unwillkürlich auftretenden Bewegungen) (siehe Abschnitt 2 "Wann sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden?");
- wenn Sie Chloasma (gelblich-braune Pigmentflecken, sogenannte "Schwangerschaftsflecken", insbesondere im Gesicht) haben (oder hatten). Wenn ja, dann sollten Sie übermäßiges Sonnenlicht oder UV-Strahlung meiden.

## **BLUTGERINNSEL**

Bei der Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums wie Zoely ist Ihr Risiko für die Ausbildung eines Blutgerinnsels höher als wenn Sie keines anwenden. In seltenen Fällen kann ein Blutgerinnsel Blutgefäße verstopfen und schwerwiegende Probleme verursachen.

Blutgerinnsel können auftreten

- in Venen (sog. "Venenthrombose", "venöse Thromboembolie" oder VTE)
- in den Arterien (sog. "Arterienthrombose", "arterielle Thromboembolie" oder ATE).

Nach einem Blutgerinnsel kommt es nicht immer zur vollständigen Genesung. Selten kann es zu schwerwiegenden anhaltenden Beschwerden kommen und sehr selten verlaufen Blutgerinnsel tödlich.

**Es ist wichtig, daran zu denken, dass das Gesamtrisiko eines gesundheitsschädlichen Blutgerinnsels aufgrund von Zoely gering ist.**

## **WIE MAN EIN BLUTGERINNSEL ERKENNT**

Suchen Sie dringend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen oder Symptome bemerken.

Tritt bei Ihnen eines dieser Anzeichen auf?	Woran könnten Sie leiden?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwellung eines Beins oder längs einer Vene im Bein oder Fuß, vor allem, wenn gleichzeitig Folgendes auftritt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird;</li> <li>• Erwärmung des betroffenen Beins;</li> <li>• Änderung der Hautfarbe des Beins, z. B. aufkommende Blässe, Rot- oder Blaufärbung.</li> </ul> </li> </ul>	Tiefe Beinvenenthrombose
<ul style="list-style-type: none"> <li>• plötzliche unerklärliche Atemlosigkeit oder schnelle Atmung;</li> <li>• plötzlicher Husten ohne offensichtliche Ursache, bei dem Blut ausgehustet werden kann;</li> <li>• stechender Brustschmerz, der bei tiefem Einatmen zunimmt;</li> <li>• starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;</li> <li>• schneller oder unregelmäßiger Herzschlag;</li> <li>• starke Magenschmerzen.</li> </ul> <p>Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit einem Arzt, da einige dieser Symptome wie Husten oder Kurzatmigkeit mit einer leichteren Erkrankung wie z. B. einer Atemwegsinfektion (z. B. einem „Schnupfen“) verwechselt werden könnten.</p>	Lungenembolie
<p>Symptome, die meistens in einem Auge auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sofortiger Verlust des Sehvermögens oder</li> <li>• schmerzloses verschwommenes Sehen, das zu einem Verlust des Sehvermögens fortschreiten kann.</li> </ul>	Thrombose einer Netzhautvene (Blutgerinnsel im Auge)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brustschmerz, Unwohlsein, Druck, Schweregefühl;</li> <li>• Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Brustbeins;</li> <li>• Völlegefühl, Verdauungsstörungen oder Erstickungsgefühl;</li> <li>• in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm und Magen ausstrahlende Beschwerden im Oberkörper;</li> <li>• Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;</li> <li>• extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;</li> <li>• schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.</li> </ul>	Herzinfarkt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• plötzliche Schwäche oder Gefühllosigkeit in Gesicht, Arm oder Bein, die auf einer Körperseite besonders ausgeprägt ist;</li> <li>• plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;</li> <li>• plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;</li> <li>• plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;</li> <li>• plötzliche schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;</li> <li>• Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.</li> </ul>	Schlaganfall

In manchen Fällen können die Symptome eines Schlaganfalls kurzfristig sein und mit einer nahezu sofortigen und vollständigen Erholung einhergehen. Sie sollten sich aber trotzdem dringend in ärztliche Behandlung begeben, da Sie erneut einen Schlaganfall erleiden könnten.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität;</li> <li>• starke Magenschmerzen (akutes Abdomen).</li> </ul>	Blutgerinnsel, die andere Blutgefäße verstopfen

## BLUTGERINNSEL IN EINER VENE

### Was kann passieren, wenn sich in einer Vene ein Blutgerinnsel bildet?

- Die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva wurde mit einem erhöhten Risiko für Blutgerinnsel in einer Vene (Venenthrombose) in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen kommen jedoch nur selten vor. Meistens treten sie im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums auf.
- Wenn es in einer Vene im Bein oder Fuß zu einem Blutgerinnsel kommt, kann dieses eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) verursachen.
- Wenn ein Blutgerinnsel vom Bein in die Lunge wandert und sich dort festsetzt, kann es eine Lungenembolie verursachen.
- Sehr selten kann sich ein Blutgerinnsel in einer Vene eines anderen Organs wie z. B. dem Auge (Thrombose einer Netzhautvene) bilden.

### Wann ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels in einer Vene am größten?

Das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels in einer Vene ist im ersten Jahr der erstmaligen Einnahme eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums am größten. Das Risiko kann außerdem auch dann erhöht sein, wenn Sie die Einnahme eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (gleiches oder anderes Arzneimittel) nach einer mindestens 4-wöchigen Unterbrechung wieder aufnehmen.

Nach dem ersten Jahr sinkt das Risiko, es bleibt aber stets geringfügig höher als wenn kein kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum angewendet würde.

Wenn Sie die Einnahme von Zoely beenden, kehrt das Risiko für ein Blutgerinnsel in wenigen Wochen auf den Normalwert zurück.

### Wie groß ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels?

Das Risiko ist abhängig von Ihrem natürlichen Risiko für VTE und die Art des von Ihnen eingenommenen kombinierten hormonellen Kontrazeptivums.

Das Gesamtrisiko für ein Blutgerinnsel in Bein oder Lunge (TVT oder PE) mit Zoely ist gering.

- Von 10.000 Frauen, die kein kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum anwenden und nicht schwanger sind, erleiden jedes Jahr ungefähr 2 ein Blutgerinnsel.
- Von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel, Norethisteron oder ein Norgestimat enthaltendes kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum anwenden, erleiden im Jahr ungefähr 5-7 ein Blutgerinnsel.
- Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko für ein Blutgerinnsel mit Zoely im Vergleich zu einem Levonorgestrel enthaltenden kombinierten hormonellen Kontrazeptivum ist.
- Das Risiko für ein Blutgerinnsel ist je nach der persönlichen Krankengeschichte verschieden (siehe "Faktoren, die das Risiko für ein Blutgerinnsel erhöhen" unten).

	<b>Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels pro Jahr</b>
Frauen, die <b>keine</b> kombinierte hormonelle Pille anwenden und nicht schwanger sind	Ungefähr 2 von 10.000 Frauen
Frauen, die eine <b>Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat</b> enthaltende kombinierte hormonelle Pille anwenden	Ungefähr 5-7 von 10.000 Frauen
Frauen, die Zoely anwenden	Bisher nicht bekannt.

### **Faktoren, die Ihr Risiko für ein Blutgerinnsel in einer Vene erhöhen**

Das Risiko für ein Blutgerinnsel mit Zoely ist gering, wird aber durch einige Erkrankungen erhöht.

Das Risiko ist erhöht:

- wenn Sie stark übergewichtig sind (Body-Mass-Index oder BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>);
- wenn bei einem Ihrer nächsten Angehörigen in jungen Jahren (d. h. vor dem Alter von 50 Jahren) ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ aufgetreten ist. In diesem Fall haben Sie womöglich eine vererbte Blutgerinnungsstörung;
- wenn Sie operiert werden müssen oder aufgrund einer Verletzung oder Krankheit längere Zeit bettlägerig sind oder ein Bein eingegipst ist. Es kann nötig sein, dass die Anwendung von Zoely mehrere Wochen vor einer Operation oder bei eingeschränkter Beweglichkeit abgebrochen werden muss. Wenn Sie die Anwendung von Zoely abbrechen müssen, fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie die Anwendung wieder aufnehmen können.
- wenn Sie älter werden (insbesondere ab einem Alter von ungefähr 35 Jahren);
- wenn Sie vor wenigen Wochen entbunden haben.

Das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels steigt mit der Anzahl der vorliegenden Erkrankungen. Flugreisen (> 4 Stunden) können Ihr Risiko für ein Blutgerinnsel vorübergehend erhöhen, insbesondere wenn bei Ihnen andere der aufgeführten Faktoren vorliegen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn eine dieser Gegebenheiten auf Sie zutrifft, auch wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt kann dann entscheiden, Zoely abzusetzen.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn es bei einer der oben erwähnten Gegebenheiten während der Anwendung von Zoely zu einer Veränderung kommt, zum Beispiel, wenn ein naher Angehöriger aus unbekannter Ursache eine Thrombose entwickelt oder wenn Sie stark zunehmen.

### **BLUTGERINNSEL IN EINER ARTERIE**

#### **Was kann passieren, wenn sich in einer Arterie ein Blutgerinnsel bildet?**

Genau wie ein Blutgerinnsel in einer Vene kann auch ein Gerinnsel in einer Arterie schwerwiegende Probleme verursachen. Es kann zum Beispiel einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hervorrufen.

#### **Faktoren, die Ihr Risiko für ein Blutgerinnsel in einer Arterie erhöhen**

Es ist wichtig zu beachten, dass das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall aufgrund der Anwendung von Zoely sehr gering ist, jedoch ansteigen kann:

- mit zunehmendem Alter (über ca. 35 Jahre);
- **wenn Sie rauchen.** Bei der Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums wie Zoely wird geraten, mit dem Rauchen aufzuhören. Wenn Sie nicht mit dem Rauchen aufhören können und älter als 35 Jahre sind, kann Ihr Arzt Ihnen raten, eine andere Art von Verhütungsmittel anzuwenden;
- wenn Sie übergewichtig sind;
- wenn Sie einen hohen Blutdruck haben;
- wenn einer Ihrer nächsten Angehörigen in jungen Jahren (unter ca. 50 Jahren) einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatte. In diesem Fall könnten Sie ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall haben;

- wenn Sie oder einer Ihrer nächsten Angehörigen einen hohen Blutfettspiegel (Cholesterin oder Triglyzeride) haben;
- wenn Sie Migränen und insbesondere Migränen mit Aura bekommen;
- wenn Sie an Herzproblemen leiden (Erkrankung der Herzklappen, Rhythmusstörung sog. Vorhofflimmern);
- wenn Sie Diabetes haben.

Wenn mehr als eine dieser Gegebenheiten auf Sie zutrifft oder eine dieser Erkrankungen besonders schwer ist, kann Ihr Risiko für die Ausbildung eines Blutgerinnsels zusätzlich erhöht sein. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn es bei einer der oben erwähnten Gegebenheiten während der Anwendung von Zoely zu einer Veränderung kommt, zum Beispiel, wenn Sie mit dem Rauchen anfangen, ein naher Angehöriger aus unbekannter Ursache eine Thrombose entwickelt oder wenn Sie stark zunehmen.

### **Krebs**

Brustkrebs wurde bei Frauen, die kombinierte Pillen anwenden, geringfügig häufiger gefunden. Es ist jedoch nicht bekannt, ob dies auf die kombinierten Pillen zurückzuführen ist. Dies kann zum Beispiel auch darauf zurückzuführen sein, dass Tumoren vermehrt bei Frauen, die die kombinierte Pille einnehmen, gefunden werden, weil sie sich öfter ärztlich untersuchen lassen. Nach Absetzen der kombinierten Pille nimmt das erhöhte Risiko allmählich ab.

Es ist wichtig, dass Sie regelmäßig Ihre Brüste untersuchen und Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Knoten ertasten. Berichten Sie Ihrem Arzt auch, wenn eine nahe Verwandte Brustkrebs hat oder jemals hatte (siehe Abschnitt 2 "Wann besondere Vorsicht bei der Anwendung von Zoely erforderlich ist").

Bei Frauen, die Pillen anwenden, wurde selten über gutartige (nicht krebsartige) Lebertumoren und noch seltener über bösartige (krebsartige) Lebertumoren berichtet. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn bei Ihnen ungewöhnlich starke Bauchschmerzen auftreten.

Gebärmutterhalskrebs wird durch eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) verursacht. Es wurde berichtet, dass dieses öfter bei Frauen auftritt, die die Pille länger als 5 Jahre eingenommen haben. Es ist unbekannt, ob dieser Befund auf die Anwendung hormoneller Verhütungsmittel oder andere Faktoren, wie unterschiedliches Sexualverhalten, zurückzuführen ist.

### **Labortests**

Wenn bei Ihnen Blut- oder Urinuntersuchungen durchgeführt werden sollen, informieren Sie bitte Ihren Arzt, dass Sie Zoely anwenden, da dieses die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen kann.

### **Kinder und Jugendliche**

Es liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Zoely bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

### **Anwendung von Zoely zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder pflanzliche Arzneimittel handelt.

Informieren Sie außerdem jeden anderen Arzt oder Zahnarzt, der Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreibt (bzw. Ihren Apotheker), dass Sie Zoely anwenden.

- Es gibt Arzneimittel, die die empfängnisverhütende Wirkung von Zoely herabsetzen oder unerwartete Blutungen auslösen. Dies ist bekannt für Arzneimittel zur Behandlung von:
  - Epilepsie (z. B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat);
  - Tuberkulose (z. B. Rifampicin);
  - HIV-Infektionen (z. B. Rifabutin, Ritonavir, Efavirenz);



- Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion (z. B. Boceprevir, Telaprevir);
- anderen Infektionen (z. B. Griseofulvin);
- Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge (Bosentan).
- Das pflanzliche Mittel Johanniskraut kann ebenfalls die Wirksamkeit von Zoely herabsetzen. Fragen Sie zuerst Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Zoely pflanzliche Mittel anwenden wollen, die Johanniskraut enthalten.
- Wenn Sie Arzneimittel oder pflanzliche Präparate einnehmen, die die Wirksamkeit von Zoely herabsetzen könnten, sollte zusätzlich eine empfängnisverhütende Barrieremethode angewendet werden. Andere Arzneimittel können die Wirksamkeit von Zoely bis zu 28 Tage, nachdem Sie die Anwendung beendet haben, beeinflussen. Deshalb ist es notwendig, die zusätzliche empfängnisverhütende Barrieremethode ebenso lange anzuwenden.
- Einige Arzneimittel können die Wirkstoffkonzentrationen von Zoely im Blut erhöhen. Die Wirksamkeit der Pille bleibt bestehen, informieren Sie jedoch Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzkrankungen anwenden, die Ketoconazol enthalten.
- Zoely kann auch Einfluss auf die Wirksamkeit anderer Arzneimittel haben -- wie zum Beispiel auf das Antiepileptikum Lamotrigin.
- Die Arzneimittelkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) kann bei Frauen, die KHK anwenden, welche Ethinylestradiol enthalten, erhöhte Leberwerte in Bluttests (Anstieg des Leberenzym ALT) verursachen. Zoely enthält Estradiol anstelle von Ethinylestradiol. Es ist nicht bekannt, ob bei Anwendung von Zoely zusammen mit dieser Arzneimittelkombination gegen HCV ein Anstieg des Leberenzym ALT auftreten kann. Ihr Arzt wird Sie gerne beraten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen Zoely während einer bestehenden oder vermuteten Schwangerschaft nicht anwenden. Falls unter der Anwendung von Zoely eine Schwangerschaft eintritt, müssen Sie die Anwendung von Zoely abbrechen und Ihren Arzt aufsuchen.

Wenn Sie die Anwendung von Zoely beenden wollen, weil Sie schwanger werden möchten, beachten Sie bitte die Informationen in Abschnitt 3 "Wenn Sie die Einnahme von Zoely beenden".

Die Anwendung von Zoely während der Stillzeit wird üblicherweise nicht empfohlen. Wenn Sie während der Stillzeit die Pille anwenden wollen, so besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Vor der Einnahme von Arzneimitteln fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Zoely hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Zoely enthält Lactose**

Zoely enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Zoely anzuwenden?**

### **Wann und wie werden die Tabletten eingenommen**

Eine Blisterpackung Zoely enthält 28 Tabletten: 24 weiße Tabletten mit den Wirkstoffen (Nummer 1 - 24) und 4 gelbe Tabletten ohne Wirkstoffe (Nummer 25 - 28).

Beginnen Sie eine neue Blisterpackung Zoely immer mit der als Nummer 1 gekennzeichneten, weißen wirkstoffhaltigen Tablette in der linken oberen Ecke (siehe "Start"). Wählen Sie von den sieben Klebeetiketten, die die Wochentage anzeigen, das aus der grauen Spalte aus, das mit dem Wochentag beginnt, an dem Sie die Tabletteneinnahme beginnen. Wenn Sie zum Beispiel an einem Mittwoch beginnen, so verwenden Sie das Tagesetikett, das mit "MI" beginnt. Kleben Sie dieses auf die

Blisterpackung direkt über die Reihe mit den weißen wirkstoffhaltigen Tabletten auf die Worte "Tagesetikett hier aufkleben". Dadurch ist es Ihnen möglich zu kontrollieren, ob Sie täglich Ihre Tablette eingenommen haben.

Nehmen Sie jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eine Tablette, falls nötig mit etwas Wasser, ein. Folgen Sie der Richtung der Pfeile auf der Blisterpackung. Auf diese Weise nehmen Sie zuerst die weißen wirkstoffhaltigen Tabletten und dann die gelben Placebotabletten ein.

Ihre Periode wird innerhalb der 4 Tage, während Sie die gelben Placebotabletten anwenden, einsetzen (man spricht hier von einer sogenannten Abbruchblutung). Gewöhnlich beginnt sie 2-3 Tage nach Einnahme der letzten weißen wirkstoffhaltigen Tablette und kann noch andauern, wenn Sie die nächste Blisterpackung beginnen.

Beginnen Sie die nächste Blisterpackung unmittelbar nach der letzten gelben Tablette, auch wenn Ihre Periode noch andauert. Dies bedeutet, dass Sie immer am gleichen Wochentag eine neue Blisterpackung beginnen und Ihre Periode jeden Monat ungefähr an den gleichen Tagen haben.

Einige Anwenderinnen haben nicht jeden Monat während der Einnahmezeit der gelben Placebotabletten eine Periode. Wenn Sie Zoely jeden Tag gemäß diesen Anleitungen eingenommen haben, ist es unwahrscheinlich, dass Sie schwanger sind (siehe auch Abschnitt 3 "Wenn eine oder mehrere Perioden ausgeblieben sind").

#### Wie gehen Sie vor, wenn Sie Zoely zum ersten Mal einnehmen

Wenn Sie im vergangenen Monat kein hormonelles Empfängnisverhütungsmittel angewendet haben  
Beginnen Sie mit der Einnahme von Zoely am ersten Tag Ihres Monatszyklus (d. h. am ersten Tag Ihrer Regelblutung). Zoely beginnt sofort zu wirken. Sie müssen keine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden.

#### Wenn Sie von einem anderen kombinierten hormonellen Empfängnisverhütungsmittel wechseln (kombinierte Pille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Sie können mit der Einnahme von Zoely nach dem Tag beginnen, an dem Sie die letzte Tablette aus der Blisterpackung der bisher verwendeten Pille eingenommen haben (das bedeutet: ohne tablettenfreie Pause). Enthält die Blisterpackung der bisher verwendeten Pille auch Tabletten ohne Wirkstoff (Placebotabletten), können Sie mit der Einnahme von Zoely nach dem Tag beginnen, an dem Sie die letzte **wirkstoffhaltige** Tablette eingenommen haben (wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Tablette dies ist, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker). Sie können auch später mit der Einnahme von Zoely beginnen, spätestens jedoch am Tag folgend der üblichen tablettenfreien Pause Ihrer bisher verwendeten Pille (oder nach dem Tag, an dem Sie die letzte wirkstofffreie Tablette Ihrer bisher verwendeten Pille eingenommen haben). Haben Sie bisher einen Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so ist es am besten, wenn Sie mit der Anwendung von Zoely an dem Tag beginnen, an dem der Vaginalring oder das Pflaster entfernt wird. Sie können die Einnahme auch spätestens an dem Tag beginnen, an dem Sie die Anwendung eines neuen Vaginalrings oder eines Pflasters starten würden.

Wenn Sie diese Anweisungen befolgen, ist es nicht notwendig, dass Sie eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden.

#### Wenn Sie von einer reinen Gestagen-Pille (Minipille) wechseln

Sie können die Einnahme der Minipille an jedem beliebigen Tag beenden und am nächsten Tag mit der Anwendung von Zoely beginnen. Benutzen Sie aber während der ersten 7 Tage der Anwendung von Zoely zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung, wenn Sie Geschlechtsverkehr haben.

#### Wechsel von einer reinen Gestagen-Injektion, einem Implantat oder einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungssystem (IUS)

Beginnen Sie mit der Anwendung von Zoely an dem Tag, an dem Ihre nächste Hormonspritze fällig wäre, oder an dem Tag, an dem Ihr Implantat oder das IUS entfernt wird. Benutzen Sie aber während der ersten 7 Tage der Anwendung von Zoely zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung, wenn Sie Geschlechtsverkehr haben.

### Nach einer Geburt

Sie können mit der Einnahme von Zoely zwischen dem 21. und 28. Tag nach der Geburt beginnen. Beginnen Sie später als 28 Tage nach der Geburt, so wenden Sie während der ersten 7 Tage der Anwendung von Zoely zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung an. Hatten Sie nach der Geburt Geschlechtsverkehr, bevor Sie mit der Einnahme von Zoely beginnen, so sollten Sie eine Schwangerschaft sicher ausschließen können oder Ihre nächste Periode abwarten. Wenn Sie nach einer Geburt stillen und mit der Anwendung von Zoely beginnen wollen, beachten Sie bitte auch Abschnitt 2 "Schwangerschaft und Stillzeit".

Wenn Sie sich nicht sicher sind, wann Sie beginnen können, fragen Sie Ihren Arzt.

### Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch

Befolgen Sie den Rat Ihres Arztes.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Zoely eingenommen haben, als Sie sollten**

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende schädliche Wirkungen vor, wenn zu viele Tabletten von Zoely auf einmal eingenommen wurden. Wenn Sie mehrere Tabletten auf einmal eingenommen haben, kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Blutungen aus der Scheide kommen. Wenn Sie bemerken, dass ein Kind Zoely eingenommen hat, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### **Wenn Sie die Einnahme von Zoely vergessen haben**

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

- Wenn Sie die übliche Einnahmezeit um **weniger als 24 Stunden** überschritten haben, ist die Wirksamkeit der Pille noch gegeben. Nehmen Sie die Tablette, sobald Sie daran denken, ein und nehmen Sie die nächsten Tabletten wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn Sie die übliche Einnahmezeit um **24 Stunden oder länger** überschritten haben, kann die Wirksamkeit der Pille eingeschränkt sein. Je mehr aufeinander folgende Tabletten Sie vergessen haben, desto höher ist das Risiko, dass der Verhütungsschutz beeinträchtigt ist. Das Risiko, schwanger zu werden, ist besonders hoch, wenn Sie die **weißen** wirkstoffhaltigen Tabletten am Anfang oder am Ende der Blisterpackung vergessen. Deshalb sollten Sie die nachstehenden Anweisungen befolgen.

#### *1. - 7. Einnahmetag der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abbildung und schematische Darstellung)*

Nehmen Sie die letzte weiße wirkstoffhaltige Tablette, die vergessen wurde, sofort ein, sobald Sie es bemerken (auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind), und nehmen Sie die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Wenden Sie jedoch solange eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, als zusätzliche Schutzmaßnahme an, bis Sie die Tabletten über einen Zeitraum von 7 Tagen in Folge korrekt eingenommen haben.

Hatten Sie in der Woche, bevor Sie die Tabletten vergessen haben, Geschlechtsverkehr, so besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger werden oder geworden sind. Nehmen Sie umgehend Kontakt zu Ihrem Arzt auf.

#### *8. - 17. Einnahmetag der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abbildung und schematische Darstellung)*

Nehmen Sie die letzte Tablette, die vergessen wurde, sofort ein, sobald Sie es bemerken (auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind), und nehmen Sie die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein. Wenn Sie die 7 Tage, bevor Sie die Tablette vergessen haben, die Tabletten korrekt eingenommen haben, ist der Empfängnisschutz nicht beeinträchtigt und Sie müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen anwenden. Wenn Sie jedoch mehr als eine Tablette vergessen haben, so wenden Sie solange eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, als zusätzliche Schutzmaßnahme an, bis Sie die Tabletten über einen Zeitraum von 7 Tagen in Folge korrekt eingenommen haben.

*18. - 24. Einnahmetag der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abbildung und schematische Darstellung)*

Das Risiko, schwanger zu werden, ist besonders hoch, wenn Sie die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten vergessen, kurz bevor die Einnahmezeit der gelben Placebotabletten beginnt. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas kann dieses erhöhte Risiko jedoch verhindert werden.

Es gibt folgende zwei Möglichkeiten, wie vorgegangen werden kann. Sie müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen anwenden, wenn Sie die 7 Tage, bevor Sie die Tablette vergessen haben, die Tabletten korrekt eingenommen haben. Ist dies nicht der Fall, sollten Sie die erste der zwei möglichen Vorgehensweisen wählen und solange eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, als zusätzliche Schutzmaßnahme anwenden, bis Sie die Tabletten über einen Zeitraum von 7 Tagen in Folge korrekt eingenommen haben.

Möglichkeit 1)

Nehmen Sie die letzte weiße wirkstoffhaltige Tablette, die vergessen wurde, sofort ein, sobald Sie es bemerken (auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind), und nehmen Sie die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein. Beginnen Sie eine neue Blisterpackung, sobald Sie die weißen wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung aufgebraucht haben, d. h. **Sie lassen die gelben Placebotabletten aus**. Ihre Periode könnte so lange aussetzen, bis Sie mit der Einnahme der gelben Placebotabletten aus der zweiten Blisterpackung beginnen. Während der Einnahmezeit der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten könnten jedoch Schmierblutungen (Blutstropfen oder Blutflecken) oder Durchbruchblutungen auftreten.

Möglichkeit 2)

Beenden Sie die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten und nehmen Sie maximal 3 Tage lang die gelben Placebotabletten ein, sodass die Summe aus Placebotabletten plus vergessener, weißer wirkstoffhaltiger Tabletten höchstens 4 ergibt. Am Ende des Einnahmeintervalls der gelben Placebotabletten beginnen Sie die nächste Blisterpackung.

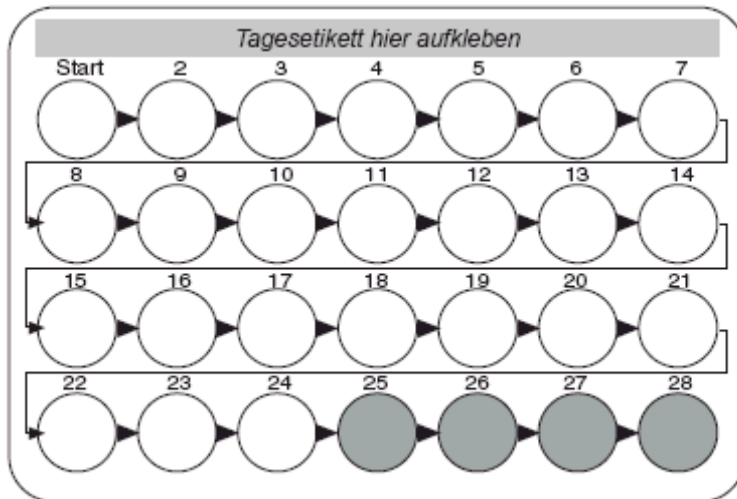
Wenn Sie sich nicht mehr daran erinnern können, wie viele weiße wirkstoffhaltige Tabletten Sie vergessen haben, so befolgen Sie Möglichkeit 1. Wenden Sie so lange eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, als zusätzliche Schutzmaßnahme an, bis Sie die Tabletten über einen Zeitraum von 7 Tagen in Folge korrekt eingenommen haben. Kontaktieren Sie auch Ihren Arzt (denn es könnte sein, dass kein Empfängnischutz bestand).

Haben Sie die Einnahme von weißen wirkstoffhaltigen Tabletten einer Blisterpackung vergessen und bleibt Ihre erwartete monatliche Periode während der Zeit aus, in der die gelben Placebotabletten dieser Blisterpackung eingenommen werden, so könnten Sie schwanger sein. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie die nächste Blisterpackung beginnen.

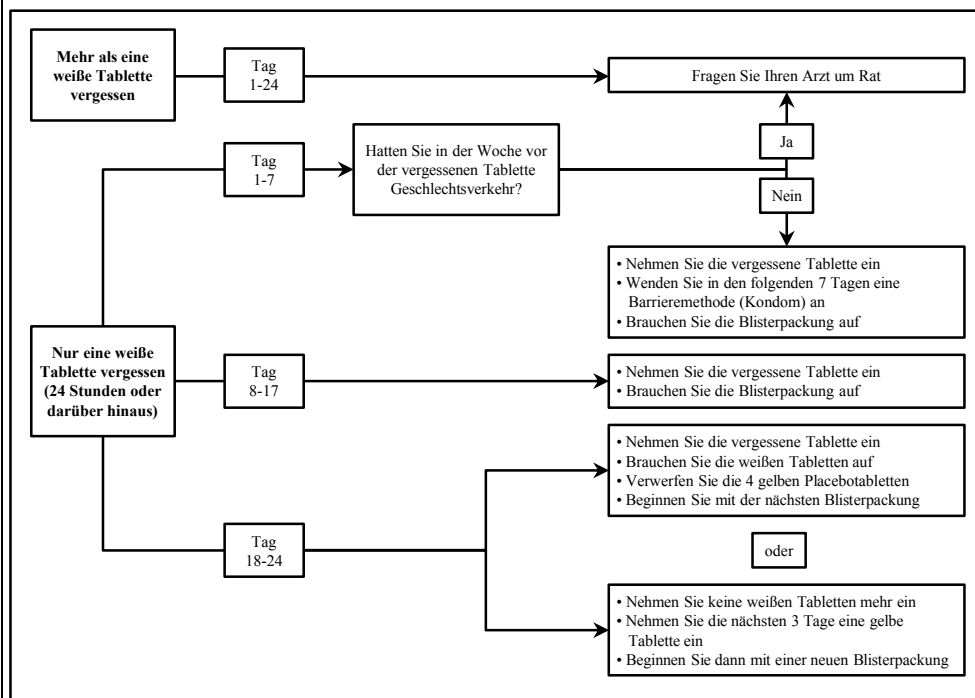
Gelbe Placebotabletten vergessen

Die letzten 4 gelben Tabletten in der vierten Reihe sind Placebotabletten, die keine Wirkstoffe enthalten. Wenn Sie die Einnahme einer dieser Tabletten vergessen, bleibt die Wirksamkeit von Zoely erhalten. Verwerfen Sie die gelbe(n) Placebotablette(n), die Sie vergessen haben einzunehmen, und nehmen Sie die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein.

## Abbildung



Schematische Darstellung: Wenn Sie für die Einnahme einer weißen Tablette die übliche Einnahmezeit um 24 Stunden oder länger überschritten haben



### Wenn Sie erbrechen oder schweren Durchfall haben

Wenn Sie innerhalb von 3 - 4 Stunden nach Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten erbrechen oder schweren Durchfall haben, werden die wirksamen Bestandteile von Zoely möglicherweise nicht vollständig von Ihrem Körper aufgenommen. Es entsteht eine ähnliche Situation wie bei vergessener Einnahme einer weißen wirkstoffhaltigen Tablette. Nach Erbrechen oder Durchfall müssen Sie so bald wie möglich eine weitere weiße wirkstoffhaltige Tablette aus einer Reservepackung einnehmen. Falls möglich, nehmen Sie diese *innerhalb von 24 Stunden* nach Ihrer üblichen Einnahmezeit ein. Nehmen Sie die nächste Tablette zur üblichen Zeit ein. Ist dies nicht möglich oder sind bereits 24 Stunden oder mehr vergangen, befolgen Sie die Anweisungen unter "Wenn Sie die Einnahme von Zoely vergessen haben". Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie schweren Durchfall haben.

Die gelben Tabletten sind Placebotabletten, die keine Wirkstoffe enthalten. Wenn Sie innerhalb von 3 - 4 Stunden nach Einnahme einer gelben Tablette erbrechen oder schweren Durchfall haben, bleibt die Wirksamkeit von Zoely bestehen.

### **Wenn Sie Ihre Periode hinauszögern möchten**

Sie können Ihre Periode hinauszögern, indem Sie keine gelben Placebotabletten einnehmen und sofort eine neue Blisterpackung Zoely beginnen. Während Sie diese zweite Blisterpackung anwenden, können leichte oder einer Periode ähnelnde Blutungen auftreten. Wenn Sie möchten, dass Ihre Periode einsetzt, während Sie die zweite Blisterpackung verwenden, so beenden Sie die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten und beginnen Sie mit der Einnahme der gelben Placebotabletten. Nachdem Sie die 4 gelben Placebotabletten aus der zweiten Blisterpackung eingenommen haben, beginnen Sie die nächste (dritte) Blisterpackung.

### **Wenn Sie den ersten Tag Ihrer Periode ändern wollen**

Wenn Sie die Tabletten nach Anweisung einnehmen, beginnt Ihre Periode an den Tagen, an denen Sie die Placebotabletten einnehmen. Wenn Sie diesen Tag ändern müssen, so verringern Sie die Anzahl der Tage, an denen Sie die gelben Placebotabletten einnehmen (erhöhen Sie jedoch nie die Anzahl – 4 Tage sind das Maximum). Zum Beispiel: Wenn Sie mit der Einnahme der gelben Tabletten an einem Freitag beginnen und Sie möchten dies auf einen Dienstag (3 Tage früher) verschieben, so müssen Sie 3 Tage früher als gewohnt eine neue Blisterpackung beginnen. Es kann sein, dass Sie während der verkürzten Einnahmedauer der gelben Placebotabletten keine Blutung haben. Während der Tage, an denen Sie die weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der nächsten Blisterpackung einnehmen, könnten Schmierblutungen (Blutstropfen oder Blutflecken) oder Durchbruchblutungen auftreten.

*Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, befragen Sie Ihren Arzt.*

### **Wenn unerwartete Blutungen auftreten**

Bei allen kombinierten Pillen können in den ersten Monaten der Anwendung zwischen den Perioden unregelmäßige Blutungen aus der Scheide (Schmier- oder Durchbruchblutungen) auftreten. Es kann sein, dass Sie Hygieneartikel benutzen müssen. Setzen Sie jedoch die Tabletteneinnahme wie üblich fort. Gewöhnlich hören die unregelmäßigen Blutungen aus der Scheide auf, sobald sich Ihr Körper auf die Pille eingestellt hat (üblicherweise nach circa 3 Monaten). Halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn die Blutungen anhalten, sich verstärken oder wieder auftreten.

### **Wenn eine oder mehrere Perioden ausgeblieben sind**

Klinische Studien mit Zoely haben gezeigt, dass die regelmäßige monatliche Periode nach Tag 24 gelegentlich ausbleiben kann.

- Wenn Sie alle Tabletten korrekt eingenommen und nicht erbrochen haben, keinen schweren Durchfall hatten und keine anderen Arzneimittel eingenommen haben, ist es sehr unwahrscheinlich, dass Sie schwanger sind. Setzen Sie die Einnahme von Zoely wie gewohnt fort. Siehe auch Abschnitt 3 "Wenn Sie erbrechen oder schweren Durchfall haben" oder Abschnitt 2 "Anwendung von Zoely zusammen mit anderen Arzneimitteln".
- Wenn Sie **nicht** alle Tabletten korrekt eingenommen haben oder wenn Ihre erwartete Periode zweimal hintereinander ausbleibt, könnte es sein, dass Sie schwanger sind. Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Beginnen Sie die nächste Blisterpackung Zoely erst, wenn Ihr Arzt eine Schwangerschaft ausgeschlossen hat.

### **Wenn Sie die Einnahme von Zoely beenden**

Sie können die Einnahme von Zoely jederzeit beenden. Wenn Sie nicht schwanger werden möchten, so fragen Sie Ihren Arzt vorab nach anderen Verhütungsmethoden.

Wenn Sie die Einnahme von Zoely aufgrund eines Kinderwunsches beenden, so sollten Sie eine normale Monatsblutung abwarten, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies wird Ihnen helfen, den Geburtstermin zu errechnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, insbesondere wenn diese schwerwiegend und anhaltend sind, oder wenn sich Ihr Gesundheitszustand verändert, und Sie dies auf Zoely zurückführen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Alle Frauen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel in den Venen (venöse Thromboembolie [VTE]) oder Arterien (arterielle Thromboembolie [ATE]). Weitere Einzelheiten zu den verschiedenen Risiken im Zusammenhang mit der Einnahme kombinierter hormoneller Kontrazeptiva siehe Abschnitt 2, "Was sollten Sie vor der Anwendung von Zoely beachten?".

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit der Anwendung von Zoely in Verbindung gebracht:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Anwenderinnen betreffen):

- Akne
- Veränderungen der monatlichen Perioden (z. B. ausbleibend oder unregelmäßig)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Anwenderinnen betreffen):

- vermindertes sexuelles Verlangen; Depression/depressive Stimmung; Stimmungsschwankungen
- Kopfschmerzen oder Migräne
- Unwohlsein (Übelkeit)
- starke monatliche Perioden; Brustschmerzen; Unterbauchschmerz
- Gewichtszunahme

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Anwenderinnen betreffen):

- Appetitzunahme; Wasseransammlung im Körper (Ödem)
- Hitzewallung
- aufgetriebener Bauch
- vermehrtes Schwitzen; Haarausfall; Juckreiz; trockene Haut; fettige Haut
- Schweregefühl in Armen und Beinen
- regelmäßige, aber spärliche Perioden; Vergrößerung der Brüste; knotige Gewebeveränderungen in der Brust; Milchabsonderung, obwohl keine Schwangerschaft vorliegt; prämenstruelles Syndrom; Schmerzen beim Geschlechtsverkehr; Trockenheit in der Scheide oder im Schambereich; Krämpfe der Gebärmutter
- Reizbarkeit
- Anstieg der Leberenzyme

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Anwenderinnen betreffen):

- gesundheitsschädliche Blutgerinnsel in einer Vene oder Arterie, zum Beispiel:
  - in einem Bein oder Fuß (d. h. TVT)
  - in einer Lunge (d. h. PE)
  - Herzinfarkt
  - Schlaganfall
  - Mini-Schlaganfall oder vorübergehende, einem Schlaganfall ähnelnde Symptome, die als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet werden
  - Blutgerinnsel in der Leber, dem Magen/Darm, den Nieren oder dem Auge.

Die Wahrscheinlichkeit für ein Blutgerinnsel kann erhöht sein, wenn Sie an einer anderen Erkrankung leiden, die dieses Risiko erhöht. (Weitere Informationen zu den Erkrankungen, die das Risiko für ein Blutgerinnsel erhöhen, und die Symptome eines Blutgerinnsels, siehe Abschnitt 2).

- verminderter Appetit
- vermehrtes sexuelles Verlangen
- Aufmerksamkeitsstörungen
- trockene Augen; Kontaktlinsenunverträglichkeit

- Mundtrockenheit
- gelb-braune Pigmentflecken, vorwiegend im Gesicht; vermehrte Körperbehaarung
- Geruch aus der Scheide; Beschwerden in der Scheide oder im Schambereich
- Hunger
- Erkrankung der Gallenblase

Bei Anwenderinnen von Zoely wurden allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktionen berichtet, deren Häufigkeit aus den vorliegenden Daten jedoch nicht ersichtlich ist.

Weitere Informationen, die sich auf die mögliche Nebenwirkung einer Veränderung der monatlichen Periode während der Anwendung von Zoely beziehen (z. B. Ausbleiben der Blutung oder unregelmäßige Blutung), sind in Abschnitt 3 "Wann und wie werden die Tabletten eingenommen", "Wenn unerwartete Blutungen auftreten" und "Wenn eine oder mehrere Perioden ausgeblieben sind" beschrieben.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Zoely aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach "EXP" und dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Kombinierte Pillen (einschließlich Zoely Tabletten), die nicht mehr benötigt werden, sollten nicht im Abwasser oder der öffentlichen Kanalisation entsorgt werden. Die hormonell aktiven Bestandteile in den Tabletten können in Gewässern schädigende Wirkungen entfalten. Bringen Sie diese in die Apotheke zurück oder entsorgen Sie diese auf einem anderen sicheren, den nationalen Anforderungen entsprechenden Weg. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Zoely enthält**

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



- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten und gelbe Placebo-Filmtabletten):  
 Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 "Zoely enthält Lactose"), mikrokristalline Cellulose (E 460), Crospovidon (E 1201), Talkum (E 553b), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 572) und hochdisperses Siliciumdioxid  
Filmüberzug (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten):  
 Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 und Talkum (E 553b)  
Filmüberzug (gelbe Placebotabletten):  
 Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) und Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### **Wie Zoely aussieht und Inhalt der Packung**

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten (Tabletten) sind weiß und rund. Sie sind auf beiden Seiten mit "ne" gekennzeichnet.

Die Placebo-Filmtabletten sind gelb und rund. Sie sind auf beiden Seiten mit "p" gekennzeichnet.

Zoely ist als Blisterpackung mit je 28 Filmtabletten (24 weiße wirkstoffhaltige Tabletten und 4 gelbe Placebo-Filmtabletten), verpackt in einem gefalteten Umkarton, erhältlich.

Packungsgrößen: 28, 84, 168 und 364 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### *Pharmazeutischer Unternehmer*

Teva B.V.  
 Swensweg 5  
 2031 GA Haarlem  
 Niederlande

#### *Hersteller*

Organon (Ireland) Limited  
 Drynam Road  
 Swords  
 Co. Dublin  
 Irland

Delpharm Lille S.A.S.  
 Z.I. de Roubaix Est  
 Rue de Toufflers  
 59390 Lys-Lez-Lannoy  
 Frankreich

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

N.V. Organon  
 Kloosterstraat 6  
 5349 AB Oss  
 Niederlande

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: + 359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Teva Pharma S.L.U  
Tel: +34 91 387 32 80

**France**

TEVA SANTÉ  
Tél: + 33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 888-5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp and Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: + 47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 21 4465700  
cliv@merck.com

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: + 4021 230 65 24

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 8917981

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673  
+357 22866700  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67 364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna  
zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel: + 421 (2) 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tfn: + 46 (0)77 570 04 88  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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