

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Comprese attive bianche rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di nomegestrolo acetato e 1,5 mg di estradiolo (come emiidrato).

Comprese placebo gialle rivestite con film: la compressa non contiene principi attivi.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa attiva bianca rivestita con film contiene 57,71 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa placebo gialla rivestita con film contiene 61,76 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese attive rivestite con film: bianche, rotonde, con la scritta "ne" impressa su entrambi i lati.

Comprese placebo rivestite con film: gialle, rotonde, con la scritta "p" impressa su entrambi i lati.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Contraccezione orale.

La decisione di prescrivere Zoely deve tenere in considerazione gli attuali fattori di rischio individuali della donna, in particolare quelli relativi alla tromboembolia venosa (TEV), e il rischio di TEV associato a Zoely in confronto ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Deve essere assunta una compressa ogni giorno, per 28 giorni consecutivi. Ogni confezione inizia con 24 compresse attive bianche, seguite da 4 compresse placebo gialle. Una volta terminata una confezione si inizia immediatamente la confezione successiva, senza interrompere l'assunzione giornaliera delle compresse e indipendentemente dalla presenza o assenza del sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento da sospensione inizia generalmente dopo 2-3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa bianca e può non essere ancora terminato all'inizio della nuova confezione. Vedere "Controllo del ciclo" nel paragrafo 4.4.

## Popolazioni particolari

### *Compromissione renale*

Benché non siano disponibili dati in pazienti con compromissione renale, è improbabile che la compromissione renale abbia effetti sull'eliminazione di nomegestrolo acetato ed estradiolo.

### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con insufficienza epatica. Poiché il metabolismo degli ormoni steroidei può essere compromesso nelle pazienti con malattia epatica severa, l'uso di Zoely non è indicato in queste donne fino a che i valori di funzionalità epatica non siano ritornati normali (vedere paragrafo 4.3).

## Modo di somministrazione

Uso orale.

### *Come prendere Zoely*

Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere assunte con un po' di liquido, secondo necessità, nell'ordine indicato sul blister. Alla confezione sono allegate etichette adesive che recano l'indicazione dei 7 giorni della settimana. La donna deve scegliere l'etichetta che inizia con il giorno in cui comincia ad assumere le compresse e applicarla sul blister.

### *Come iniziare a prendere Zoely*

*In assenza di una contraccezione ormonale precedente (nel mese passato)*

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo naturale (cioè il primo giorno delle mestruazioni). In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive.

*Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivi orali combinati, anello vaginale o cerotto transdermico)*

La donna deve assumere Zoely preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del contraccettivo orale combinato precedente, al più tardi il giorno successivo all'intervallo senza assunzione di compresse o con assunzione di compresse placebo del contraccettivo orale combinato precedente. In caso di anello vaginale o cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Zoely preferibilmente il giorno della rimozione del dispositivo, al più tardi il giorno previsto per l'applicazione successiva.

*Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, impianto, iniettabile) o di un dispositivo intrauterino ormonale (intra uterine system, IUS)*

Il passaggio dalla minipillola può avvenire in un giorno qualsiasi e Zoely deve essere assunto il giorno successivo. Un impianto o IUS può essere rimosso in un giorno qualsiasi e Zoely deve essere assunto il giorno della rimozione. Nel caso di un contraccettivo iniettabile, Zoely deve essere assunto il giorno nel quale sarebbe stata prevista l'iniezione successiva. In tutti questi casi, alla donna deve essere consigliato di utilizzare un metodo di barriera aggiuntivo fino a che siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse attive bianche.

*Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza*

L'assunzione può essere iniziata immediatamente. In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive.

*Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza*

Alla donna deve essere consigliata l'assunzione tra i giorni 21 e 28 dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio più tardivo, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera aggiuntivo fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse attive bianche. Tuttavia, se sono già avvenuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere esclusa una gravidanza, oppure la donna deve attendere la comparsa del primo ciclo mestruale.

Per l'uso durante l'allattamento vedere paragrafo 4.6.

### Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse

Le raccomandazioni seguenti si riferiscono esclusivamente alla dimenticanza delle compresse attive bianche:

In caso di ritardo inferiore a 24 ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive all'ora abituale.

In caso di ritardo pari o superiore a 24 ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Il comportamento da tenersi in caso di dimenticanza si basa su due regole fondamentali:

- sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse attive bianche per una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.
- quante più compresse attive bianche sono state dimenticate e quanto più vicino sono alle 4 compresse placebo gialle, tanto maggiore è il rischio di gravidanza.

#### *Giorno 1-7*

La donna deve assumere l'ultima compressa bianca dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. Inoltre, fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse bianche, deve essere utilizzato un metodo di barriera, ad esempio un preservativo. In caso di rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza.

#### *Giorno 8-17*

La donna deve assumere l'ultima compressa bianca dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. A condizione che la donna abbia assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. Tuttavia, se ha dimenticato più di 1 compressa, la donna deve essere istruita ad adottare ulteriori misure precauzionali fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse bianche.

#### *Giorno 18-24*

Il rischio di affidabilità ridotta è imminente per la vicinanza con la fase di assunzione delle compresse placebo gialle. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, può ancora essere prevenuta una riduzione della protezione contraccettiva. Attenendosi ad una delle due opzioni seguenti non è quindi necessario adottare ulteriori misure contraccettive, a condizione che la donna abbia assunto correttamente tutte le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata. In caso contrario, deve attenersi alla prima delle due opzioni e adottare ulteriori misure precauzionali nei 7 giorni successivi.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale, fino a terminare le compresse attive. Le 4 compresse placebo dell'ultima fila devono essere smaltite. La confezione blister successiva deve essere iniziata immediatamente. È improbabile che si verifichi un sanguinamento da sospensione fino al termine delle compresse attive della seconda confezione, ma durante l'assunzione delle compresse possono manifestarsi spotting o metrorragia.
2. La donna può anche essere istruita a interrompere l'assunzione delle compresse attive della confezione blister attuale. In tal caso, deve assumere le compresse placebo dell'ultima fila per un massimo di 3 giorni, in modo che la somma delle compresse placebo e delle compresse attive bianche dimenticate non sia superiore a 4, e quindi proseguire con la confezione blister successiva.

Se la donna ha dimenticato di assumere qualche compressa e conseguente assenza del sanguinamento da sospensione nella fase delle compresse placebo, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza.

Attenzione: se la donna ha dubbi riguardo al numero o al colore delle compresse dimenticate e non sa come comportarsi, deve utilizzare un metodo di barriera fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse attive bianche.

#### Dimenticanza di compresse placebo gialle

La protezione contraccettiva non è ridotta. Le compresse gialle dell'ultima (4<sup>a</sup>) fila del blister possono essere ignorate. Tuttavia, le compresse dimenticate devono essere eliminate per evitare di prolungare inavvertitamente la fase di assunzione del placebo.

#### Avvertenze in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di disturbi gastrointestinali severi (ad es. vomito o diarrea), l'assorbimento dei principi attivi può essere incompleto e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive.

In caso di vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione di una compressa bianca, la compressa deve considerarsi persa e una nuova compressa deve essere assunta al più presto. Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 24 ore dall'ora di assunzione abituale. La compressa successiva deve quindi essere assunta all'ora abituale. Qualora siano trascorse 24 ore o più dall'ultima assunzione di una compressa, si applicano le istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse riportate nel paragrafo 4.2 "Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse". Se la donna non desidera modificare lo schema abituale di assunzione, deve prelevare la compressa o le compresse bianche aggiuntive da un'altra confezione.

#### Come spostare o ritardare le mestruazioni

Per ritardare le mestruazioni, la donna deve proseguire con un'altra confezione blister di Zoely senza assumere le compresse placebo gialle della confezione attuale. Il ciclo può essere prolungato nella misura desiderata, fino al termine delle compresse attive bianche della seconda confezione. L'assunzione regolare di Zoely riprenderà dopo che siano state assunte le compresse placebo gialle della seconda confezione. La donna nella fase di prolungamento del ciclo potrà presentare metrorragia o spotting.

Per spostare le mestruazioni a un giorno della settimana diverso da quello previsto dallo schema di assunzione attuale, la donna può accorciare la fase delle compresse placebo gialle di un massimo di 4 giorni. Quanto più breve sarà l'intervallo, tanto maggiore sarà il rischio che non si verifichi il sanguinamento da sospensione e che si manifestino metrorragia e spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come avviene quando ritarda la mestruazione).

### **4.3 Controindicazioni**

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere utilizzati nelle seguenti condizioni. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti 17 $\beta$ -estradiolo, le controindicazioni dei COC contenenti etinilestradiolo sono considerate valide anche per Zoely. Se una qualsiasi delle condizioni seguenti dovesse verificarsi per la prima volta durante l'uso di Zoely, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - Tromboembolia venosa – TEV in atto (sotto terapia con anticoagulanti) o all'anamnesi (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]).
  - Predisposizione nota, ereditaria o acquisita, alla tromboembolia venosa, come resistenza all'APC (fattore V Leiden incluso), deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S.
  - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4).
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4).
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in atto, anamnesi di tromboembolia arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizione prodromica (ad es. angina pectoris).

- Malattia cerebrovascolare – ictus in atto, anamnesi di ictus o condizione prodromica (ad es. attacco ischemico transitorio [*transient ischaemic attack*, TIA]).
- Predisposizione nota, ereditaria o acquisita, alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali.
- Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto a fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4) o presenza di un singolo fattore di rischio grave come:
  - diabete mellito con sintomi vascolari
  - ipertensione severa
  - dislipoproteinemia severa.
- Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata a ipertrigliceridemia severa.
- Presenza o anamnesi di malattia epatica severa fino al ritorno alla normalità dei valori di funzionalità epatica.
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).
- Tumori maligni dipendenti da steroidi sessuali noti o sospetti (ad es. tumori degli organi genitali o della mammella).
- Emorragia vaginale non diagnosticata.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Avvertenze

In presenza di una qualsiasi delle condizioni o fattori di rischio citati di seguito, l' idoneità di Zoely deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o prima comparsa di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati, la donna deve essere avvisata di contattare il proprio medico per stabilire se l'uso di Zoely debba essere interrotto. Tutti i dati riportati di seguito si basano sui dati epidemiologici ottenuti con COC contenenti etinilestradiolo. Zoely contiene 17 $\beta$ -estradiolo. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti estradiolo, le avvertenze sono considerate valide anche per Zoely.

##### Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- L'uso di un qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) aumenta il rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al mancato uso. **I medicinali contenenti levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati al rischio più basso di TEV. Non è ancora nota l'entità del rischio associato a Zoely in confronto a questi medicinali a rischio più basso. La decisione di utilizzare un qualsiasi medicinale diverso da quelli notoriamente associati al rischio più basso di TEV deve essere presa esclusivamente dopo un colloquio con la donna, per assicurarsi che abbia compreso il rischio di TEV associato ai COC, come i suoi fattori di rischio attuali influenzino tale rischio e che il rischio di TEV è massimo nel primo anno del primo utilizzo. Inoltre, vi sono alcune evidenze che suggeriscono che il rischio è maggiore se l'uso di un COC viene ripreso dopo un'interruzione di 4 settimane o più.**
- Tra le donne che non utilizzano un COC e che non sono in gravidanza, circa 2 su 10.000 sviluppano una TEV nell'arco di un anno. Tuttavia, ogni singola donna può presentare un rischio molto più elevato a seconda dei propri fattori di rischio preesistenti (vedere in basso).
- Gli studi epidemiologici in donne che utilizzano contraccettivi ormonali combinati a basse dosi (<50  $\mu$ g di etinilestradiolo) hanno evidenziato che, su 10.000 donne, da 6 a 12 sviluppano una TEV in un anno.

- Si ritiene che, su 10.000 donne che utilizzano un COC contenente levonorgestrel, circa 6<sup>1</sup> sviluppino una TEV nell'arco di un anno.
- Non è ancora nota l'entità del rischio di TEV associato a COC contenenti nomegestrolo acetato in combinazione con estradiolo in confronto al rischio legato ai COC contenenti levonorgestrel a basse dosi.
- Il numero di TEV per anno con i COC a basse dosi è inferiore al numero atteso nelle donne durante la gravidanza o nel periodo postparto.
- La TEV può essere fatale nell'1-2 % dei casi.
- In casi estremamente rari, nelle donne che utilizzavano COC è stata segnalata trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. delle vene o arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

### **Fattori di rischio di TEV**

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che utilizzano COC può aumentare considerevolmente in una donna che presenta ulteriori fattori di rischio, in particolare se i fattori di rischio sono multipli (vedere tabella).

Zoely è controindicato se la donna presenta fattori di rischio multipli che comportano un rischio elevato di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in tal caso deve essere tenuto in considerazione il suo rischio complessivo di TEV. Se il rapporto tra benefici e rischi è considerato negativo non deve essere prescritto alcun COC (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente con l'aumento dell'IMC.  Questo aspetto è particolarmente importante in presenza di altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, chirurgia maggiore, qualsiasi intervento chirurgico alle gambe o alla pelvi, neurochirurgia o trauma maggiore  Nota: anche l'immobilizzazione temporanea, come i viaggi in aereo >4 ore, può essere un fattore di rischio per la TEV, in particolare nelle donne che presentano altri fattori di rischio.	In tali situazioni è opportuno interrompere l'uso della pillola (in caso di interventi di chirurgia elettiva, almeno quattro settimane in anticipo) e non riprenderlo prima che siano trascorse due settimane dopo la completa mobilizzazione. Per evitare una gravidanza non voluta deve essere utilizzato un altro metodo contraccettivo.  Se l'uso di Zoely non è stato precedentemente interrotto, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane, ad es. prima dei 50 anni).	In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima che si decida l'uso di un qualsiasi COC.

<sup>1</sup> Punto medio dell'intervallo pari a 5-7 per 10.000 anni-donna, basato su un rischio relativo per i COC contenenti levonorgestrel in confronto al non uso pari a circa 2,3-3,6

Altre condizioni mediche associate a TEV.	Neoplasia maligna, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria intestinale cronica (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme
Età più avanzata	In particolare sopra i 35 anni

- Non esiste consenso sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio o nella progressione della trombosi venosa.
- L'aumento del rischio di tromboembolia in gravidanza e soprattutto nelle 6 settimane di puerperio deve essere tenuto in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

### **Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)**

Qualora si presentino sintomi, le donne devono essere istruite a rivolgersi con urgenza al medico e a informare l'operatore sanitario dell'uso di un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono comprendere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità eccessiva alla gamba, che può manifestarsi solo stando in piedi o durante la deambulazione;
- calore eccessivo della gamba interessata; arrossamento o alterazione del colore della cute della gamba.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono comprendere:

- respiro affannoso o respiro rapido inspiegabili a esordio improvviso;
- tosse improvvisa, che può essere associata a emottisi;
- dolore toracico pungente;
- sensazione severa di stordimento o capogiro;
- battito cardiaco rapido o irregolare.

Alcuni sintomi (ad es. "respiro affannoso", "tosse") non sono specifici e possono essere erroneamente interpretati come eventi più comuni o meno severi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono comprendere: dolore improvviso, gonfiore e lieve colorazione bluastra di un'estremità.

Se l'occlusione interessa l'occhio, i sintomi possono comprendere un offuscamento della vista in assenza di dolore, che può progredire fino alla perdita della vista. Talvolta, la perdita della vista può manifestarsi pressoché immediatamente.

### **Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)**

Gli studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico) o accidente cerebrovascolare (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus).

Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

### **Fattori di rischio di TEA**

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta nelle donne che presentano fattori di rischio (vedere tabella). Zoely è controindicato se una donna presenta un singolo fattore di rischio grave o fattori di rischio multipli di TEA che comportano un rischio elevato di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in tal caso deve essere tenuto in considerazione il suo rischio complessivo. Se il rapporto tra benefici e rischi è considerato negativo non deve essere prescritto alcun COC (vedere paragrafo 4.3).

### **Tabella: Fattori di rischio di TEA**

Fattore di rischio	Commento
--------------------	----------



Età più avanzata	In particolare sopra i 35 anni
Abitudine al fumo	Le donne devono essere avvisate di non fumare se desiderano utilizzare un COC. Alle donne di età superiore ai 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo differente.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente con l'aumento dell'IMC.  Particolarmente importante nelle donne che presentano ulteriori fattori di rischio
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa pregressa in un fratello/sorella o genitore, soprattutto se in età relativamente giovane, ad es. prima dei 50 anni)	In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima che si decida l'uso di un qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della severità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico a un evento cerebrovascolare) può essere un motivo per interrompere immediatamente l'uso del COC.
Altre condizioni mediche associate a eventi avversi vascolari	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia cardiaca e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico

### **Sintomi di TEA**

Qualora si presentino sintomi, le donne devono essere istruite a rivolgersi con urgenza al medico e a informare l'operatore sanitario dell'uso di un COC.

I sintomi di un accidente cerebrovascolare possono comprendere:

- intorpidimento o debolezza improvvisi al viso, al braccio o alla gamba, soprattutto da un solo lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiro, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione o difficoltà a parlare o di comprensione;
- improvvisa difficoltà visiva a carico di uno o entrambi gli occhi;
- cefalea improvvisa, severa o prolungata senza causa nota;
- perdita di coscienza o svenimento con o senza crisi convulsiva.

Sintomi temporanei suggeriscono che l'evento è un attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono comprendere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di costrizione od oppressione al torace, al braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia al dorso, alla mascella, alla gola, al braccio, allo stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o strozzamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiro;
- estrema debolezza, ansia o respiro affannoso;
- battito cardiaco rapido o irregolare.

## Tumori

- In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumento del rischio di carcinoma cervicale nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati per periodi prolungati (>5 anni), ma è ancora controverso quanto questi dati siano attribuibili ad altri fattori, come ad es. il comportamento sessuale e il virus del papilloma umano (HPV). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di carcinoma cervicale nelle donne che utilizzano Zoely.
- Con l'uso di contraccettivi orali combinati a dosi superiori (50 µg di etinilestradiolo), il rischio di carcinoma dell'endometrio e di carcinoma ovarico è ridotto. Deve essere confermato se ciò sia valido anche per i contraccettivi orali combinati contenenti 17β-estradiolo.
- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato che esiste un rischio relativo lievemente aumentato (RR = 1,24) di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che attualmente utilizzano contraccettivi orali combinati. Il rischio aggiuntivo scompare gradualmente nei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso di contraccettivi orali combinati. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, il maggiore numero di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato di recente contraccettivi orali combinati è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato contraccettivi orali combinati tende ad essere generalmente in uno stadio clinicamente meno avanzato del carcinoma diagnosticato nelle donne che non hanno mai utilizzato contraccettivi orali combinati. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una diagnosi più precoce del carcinoma mammario nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione di questi due fattori.
- In casi rari sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancora più raramente, tumori epatici maligni nelle donne che utilizzavano contraccettivi orali combinati. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intra-addominali con pericolo di vita. Un tumore epatico deve quindi essere considerato nella diagnosi differenziale in presenza di dolore grave severo in sede addominale superiore, aumento di volume del fegato o segni di emorragia intra-addominale nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati.

## Epatite C

- Negli studi clinici con il regime terapeutico di associazione contro il virus dell'epatite C (HCV) costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli aumenti dell'ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, presentavano una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir. Vedere paragrafo 4.5.

## Altre condizioni

- Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare positiva per l'ipertrigliceridemia possono avere un rischio aumentato di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.
- Sebbene siano stati osservati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte donne che utilizzavano contraccettivi orali combinati, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una correlazione tra l'uso di contraccettivi orali combinati e l'ipertensione clinica. Tuttavia, se si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa e duratura durante l'uso di un contraccettivo orale combinato, è prudente che il medico sospenda l'assunzione delle compresse tratti l'ipertensione. Se appropriato, l'uso di contraccettivi orali combinati può essere ripreso se è possibile ottenere valori pressori normali con la terapia anti-ipertensiva.
- È stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni sia durante la gravidanza, sia durante l'uso dei contraccettivi orali combinati, ma l'evidenza di una correlazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è definitiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremico-emolitica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita dell'udito correlata a otosclerosi.

- Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema.
- La presenza di una disfunzione epatica acuta o cronica può rendere necessaria l'interruzione dell'uso dei contraccettivi orali combinati fino al ritorno alla normalità dei marker di funzionalità epatica. Una recidiva di ittero colestatico verificatosi per la prima volta durante la gravidanza o l'uso pregresso di steroidi sessuali rende necessaria l'interruzione dell'uso dei contraccettivi orali combinati.
- Benché i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza di una necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano contraccettivi orali combinati a basse dosi (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate con attenzione durante l'uso di un contraccettivo orale combinato, in particolare nei primi mesi di assunzione.
- Il morbo di Crohn, la colite ulcerosa e il peggioramento di una depressione sono stati associati all'uso dei contraccettivi orali combinati.
- Occasionalmente può verificarsi cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.
- Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **Esame/consulto medico**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Zoely deve essere raccolta l'anamnesi completa (comprendente l'anamnesi familiare) e una gravidanza deve essere esclusa. Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere effettuato un esame obiettivo che tenga conto delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni riguardanti la trombosi venosa e arteriosa, comprendenti il rischio associato a Zoely in confronto al rischio legato ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e le misure da adottare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve inoltre essere istruita a leggere con attenzione il foglio illustrativo e ad attenersi alle istruzioni. La frequenza e la natura degli esami devono essere basate sulle linee guida standard e adattate alle esigenze individuali di ogni donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dall'infezione da HIV (AIDS) e da altre malattie a trasmissione sessuale.

### **Efficacia ridotta**

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può essere ridotta, ad esempio, in caso di dimenticanza delle compresse (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali durante l'assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o trattamenti concomitanti con altri medicinali che riducono le concentrazioni plasmatiche di nomegestrol acetato e/o estradiolo (vedere paragrafo 4.5).

### **Controllo del ciclo**

Con tutti i contraccettivi orali combinati si possono verificare perdite di sangue irregolari (spotting o metrorragia), in particolare nei primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di qualsiasi perdita ematica irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa 3 cicli. La percentuale di donne che utilizzavano Zoely che ha manifestato perdite di sangue all'interno del ciclo dopo tale periodo di adattamento è stata del 15-20 %.

Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli in precedenza regolari, cause non ormonali devono essere considerate e procedure diagnostiche adeguate sono indicate per escludere la presenza di neoplasie maligne o di una gravidanza. Può essere necessario un raschiamento.

Nelle donne che utilizzano Zoely, la durata dei sanguinamenti da sospensione ammonta in media a 3-4 giorni. Nelle donne che utilizzano Zoely è anche possibile che non si verifichi il sanguinamento da sospensione, benché non siano in gravidanza. Negli studi clinici, il sanguinamento da sospensione è stata assente nei cicli 1-12 nel 18-32 % dei casi. In tali casi, l'assenza del sanguinamento da sospensione non è stata associata a una maggiore frequenza di metrorragia/spotting nei cicli successivi. Il 4,6 % delle donne non ha manifestato sanguinamento da sospensione nei primi tre cicli di utilizzo, e in questo sottogruppo l'assenza di sanguinamento da sospensione nei cicli successivi è stata frequente, essendo compresa tra il 76 % e l'87 % delle donne. Il 28 % delle donne non ha manifestato sanguinamento da sospensione in almeno uno dei cicli 2, 3 e 4, associato con un'assenza di sanguinamento da sospensione più frequente nei cicli successivi, compresa tra il 51 % e il 62 %.

Se il sanguinamento da sospensione è assente e Zoely è stato assunto secondo le istruzioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in gravidanza. Tuttavia, una gravidanza deve essere esclusa prima di continuare l'uso di Zoely, se Zoely non è stato assunto come prescritto o in caso di assenza di due sanguinamenti da sospensione consecutivi.

#### Popolazione pediatrica

Non è noto se la quantità di estradiolo contenuta in Zoely sia sufficiente a mantenere livelli adeguati di estradiolo nelle adolescenti, in particolare per quanto riguarda l'acquisizione di massa ossea (vedere paragrafo 5.2).

#### Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influire sui risultati di determinate analisi di laboratorio, tra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), ad es. della globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, negli intervalli dei valori normali di laboratorio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni

Nota: consultare le informazioni prescrittive dei medicinali somministrati in concomitanza per individuare potenziali interazioni.

#### Interazioni di altri medicinali con Zoely

Le interazioni tra i contraccettivi orali e i medicinali induttori enzimatici possono indurre metrorragia e/o fallimento contraccettivo.

Metabolismo epatico: possono verificarsi interazioni con sostanze che inducono gli enzimi del CYP450 e, quindi, riducono le concentrazioni degli ormoni sessuali e l'efficacia dei contraccettivi orali combinati, Zoely compreso. Queste sostanze comprendono soprattutto anticonvulsivanti (ad es. carbamazepina, topiramato, fenitoina, fenobarbital, primidone, oxcarbazepina, felbamato), antinfettivi (ad es. rifampicina, rifabutina, griseofulvina), erba di San Giovanni, bosentan e gli inibitori della proteasi HIV o del virus dell'epatite C (HCV) (ad es. ritonavir, boceprevir, telaprevir) e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. efavirenz).

L'induzione enzimatica si può manifestare dopo alcuni giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica si osserva in genere entro alcune settimane. Dopo l'interruzione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica può persistere per circa 28 giorni.

Deve essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera anche durante l'uso concomitante di un induttore enzimatico e nei 28 giorni successivi alla sua sospensione. In caso di trattamento prolungato con sostanze induttrici degli enzimi epatici deve essere preso in considerazione un metodo contraccettivo alternativo.

Se la terapia farmacologica concomitante prosegue dopo che sono terminate le compresse attive della confezione blister attuale, la confezione blister successiva deve essere iniziata immediatamente senza l'abituale intervallo con compresse placebo.

La somministrazione concomitante di inibitori forti del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (ad es. fluconazolo, diltiazem, eritromicina) può aumentare le concentrazioni sieriche degli estrogeni o dei progestinici.

Non sono stati effettuati studi di interazione con Zoely, ma due studi con rifampicina e ketoconazolo, rispettivamente, sono stati effettuati con una combinazione ad alte dosi di nomegestrolo acetato-estradiolo (nomegestrolo acetato 3,75 mg + 1,5 mg di estradiolo) in donne in post-menopausa. L'uso concomitante di rifampicina riduce l' $AUC_{0-\infty}$  di nomegestrolo acetato del 95 % e aumenta l' $AUC_{0-tlast}$  di estradiolo del 25 %. L'uso concomitante di ketoconazolo (dose singola da 200 mg) non modifica il metabolismo dell'estradiolo, ma sono stati osservati aumenti privi di rilevanza clinica del picco di concentrazione (85 %) e dell' $AUC_{0-\infty}$  (115 %) di nomegestrolo acetato. Conclusioni simili sono attese nelle donne in età fertile.

#### Effetti di Zoely su altri medicinali

I contraccettivi contenenti etinilestradiolo possono ridurre le concentrazioni di lamotrigina del 50% circa. Prestare attenzione, in particolare, quando si inizia la somministrazione di un contraccettivo combinato, anche contenente estradiolo, in una donna che riceve una terapia ben equilibrata con lamotrigina.

#### Altre interazioni

Negli studi clinici con il regime terapeutico di associazione contro l'HCV costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli aumenti dell'ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, presentavano una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir. Vedere paragrafo 4.5.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Zoely non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'assunzione di Zoely, l'ulteriore assunzione deve essere interrotta. La maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei lattanti di donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo prima della gravidanza, né un effetto teratogeno in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo nelle fasi precoci della gravidanza.

I dati clinici su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti avversi di Zoely sul feto o neonato.

Negli studi sugli animali è stata osservata una tossicità riproduttiva con la combinazione nomegestrolo acetato / estradiolo (vedere dati preclinici di sicurezza nel paragrafo 5.3).

L'aumentato rischio di TEV nel periodo postparto deve essere tenuto in considerazione al momento di riprendere l'uso di Zoely (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

### Allattamento

Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno, ma non vi sono prove di effetti avversi sulla salute del bambino.

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, perché questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere raccomandato fino allo svezzamento completo e alle donne che desiderano allattare deve essere proposto un metodo contraccettivo alternativo.

#### Fertilità

Zoely è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zoely non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Sono stati condotti sei studi clinici multicentrici della durata massima di un anno per valutare la sicurezza di Zoely. Sono state arruolate in totale 3.434 donne di età compresa tra 18 e 50 anni, che hanno completato 33.828 cicli.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse possibilmente correlate che sono state osservate con Zoely negli studi clinici o durante l'uso *post-marketing* sono elencate nella tabella seguente.

Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa secondo la terminologia MedDRA <sup>1</sup>			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			aumento dell'appetito, ritenzione idrica	diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici		riduzione della libido, depressione/umore depresso, alterazioni dell'umore		aumento della libido
Patologie del sistema nervoso		cefalea, emicrania		accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, disturbi dell'attenzione
Patologie dell'occhio				intolleranza alle lenti a contatto/occhio secco
Patologie vascolari			vampate	tromboembolia venosa
Patologie gastrointestinali		nausea	distensione addominale	bocca secca

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa secondo la terminologia MedDRA <sup>1</sup>			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie epatobiliari				colecistiti, colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	acne		iperidrosi, alopecia, prurito, pelle secca, seborrea	cloasma, ipertricosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			sensazione di pesantezza	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento da sospensione anomala	metrorragia, menorragia, dolore mammario, dolore pelvico	ipomenorrea, gonfiore mammario, galattorrea, spasmo uterino, sindrome premestruale, massa in sede mammaria, dispareunia, secchezza vulvovaginale	odore vaginale, fastidio vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			irritabilità, edema	fame
Esami diagnostici		aumento del peso corporeo	aumento degli enzimi epatici	

<sup>1</sup>Nell'elenco è riportato il termine MedDRA più adatto a descrivere una determinata reazione avversa. I sinonimi o le condizioni correlate non compaiono nell'elenco, ma devono essere tenuti in considerazione.

Oltre alle reazioni avverse sopra indicate, nelle donne che utilizzavano Zoely sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (frequenza non nota).

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nelle donne che utilizzavano COC è stato osservato un aumento del rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, comprendenti infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare; tali eventi sono discussi più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Dosi multiple massime pari a cinque volte la dose giornaliera di Zoely e dosi singole massime pari a 40 volte la dose giornaliera di solo nomegestrolo acetato sono state utilizzate nelle donne senza che si siano presentati problemi di sicurezza. Sulla base dell'esperienza complessiva con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono presentarsi sono nausea, vomito e, nelle giovani ragazze, lieve perdita di sangue vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse, codice ATC: G03AA14.

#### Meccanismo d'azione

Il nomegestrolo acetato è un progestinico altamente selettivo, derivato dal progesterone, un ormone steroideo naturale. Il nomegestrolo acetato presenta un'elevata affinità per il recettore umano del progesterone e possiede un'attività anti-gonadotropica, un'attività anti-estrogenica mediata dal recettore del progesterone, una moderata attività anti-androgenica, ed è privo di qualsiasi attività estrogena, androgena, glucocorticoide o mineralcorticoide.

L'estrogeno contenuto in Zoely è il 17 $\beta$ -estradiolo, un estrogeno naturale identico al 17 $\beta$ -estradiolo endogeno umano.

L'effetto contraccettivo di Zoely si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e le alterazioni della secrezione cervicale.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In due studi comparativi randomizzati, in aperto, di efficacia-sicurezza, oltre 3.200 donne sono state trattate per un massimo di 13 cicli consecutivi con Zoely e oltre 1.000 donne con drospirenone 3 mg – etinilestradiolo 30  $\mu$ g (regime 21/7).

Nel gruppo di Zoely sono stati riportati acne nel 15,4 % delle donne (contro il 7,9 % nel gruppo di confronto), aumento ponderale nell'8,6 % delle donne (contro il 5,7 % nel gruppo di confronto) e sanguinamento da sospensione anomala (principalmente assenza di sanguinamento da sospensione) nel 10,5 % delle donne (contro lo 0,5 % nel gruppo di confronto).

Nello studio clinico condotto con Zoely nell'Unione Europea sono stati determinati i seguenti indici di Pearl per la fascia d'età compresa tra 18 e 35 anni:

Insuccesso del metodo: 0,40 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 1,03)

Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 0,38 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 0,97)

Nello studio clinico condotto con Zoely negli Stati Uniti sono stati determinati i seguenti indici di Pearl per la fascia d'età compresa tra 18 e 35 anni:

Insuccesso del metodo: 1,22 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 2,18)

Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 1,16 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 2,08)

In uno studio randomizzato, in aperto, 32 donne sono state trattate per 6 cicli con Zoely.

Dopo l'interruzione dell'assunzione di Zoely, nel 79 % delle donne è stata osservata una ripresa dell'ovulazione nei primi 28 giorni successivi all'ultima compressa assunta.

In uno studio clinico è stata valutata l'istologia endometriale in un sottogruppo di donne (n = 32) dopo 13 cicli di trattamento. Non sono stati rilevati risultati anomali.

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di efficacia e di sicurezza nelle adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età. I dati farmacocinetici disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2.



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Nomegestrolo acetato

#### *Assorbimento*

Il nomegestrolo acetato somministrato per via orale è assorbito rapidamente. Le massime concentrazioni plasmatiche di nomegestrolo acetato, pari a circa 7 ng/mL, sono raggiunte 2 h dopo somministrazione singola. La biodisponibilità assoluta di nomegestrolo acetato dopo una dose singola è del 63 %. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti con l'assunzione di cibo sulla biodisponibilità di nomegestrolo acetato.

#### *Distribuzione*

Il nomegestrolo acetato è ampiamente legato all'albumina (97-98 %), ma non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (*Corticoid Binding Globulin*, CBG). Il volume di distribuzione apparente di nomegestrolo acetato allo stato stazionario è di  $1.645 \pm 576$  L.

#### *Biotrasformazione*

Il nomegestrolo acetato è metabolizzato in molti metaboliti idrossilati inattivi da parte degli enzimi epatici del citocromo P450, principalmente CYP3A4 e CYP3A5, con un possibile contributo di CYP2C19 e CYP2C8. Il nomegestrolo acetato e i suoi metaboliti idrossilati subiscono un esteso metabolismo di fase 2, con formazione di glucurono e solfato coniugati. La clearance apparente allo stato stazionario è di 26 L/h.

#### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di 46 h (range di 28-83 h) allo stato stazionario. L'emivita di eliminazione dei metaboliti non è stata determinata.

Il nomegestrolo acetato è escreto con le urine e le feci. Approssimativamente l'80 % della dose è escreto nelle urine e nelle feci entro 4 giorni. L'escrezione di nomegestrolo acetato è stata pressoché completa dopo 10 giorni e le quantità escrete sono state superiori nelle feci in confronto alle urine.

#### *Linearità*

È stata osservata linearità di dose nel range 0,625-5 mg (valutata in donne fertili e in post-menopausa).

#### *Condizioni di stato stazionario*

La farmacocinetica del nomegestrolo acetato non è influenzata dall'SHBG.

Lo stato stazionario è raggiunto dopo 5 giorni. Le massime concentrazioni plasmatiche di nomegestrolo acetato, pari a circa 12 ng/mL, sono raggiunte 1,5 h dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario sono di 4 ng/mL.

#### *Interazioni farmacologiche*

In vitro, il nomegestrolo acetato non determina induzione o inibizione di rilievo degli enzimi del citocromo P450 e non presenta interazioni clinicamente rilevanti con la proteina di trasporto P-gp.

### Estradiolo

#### *Assorbimento*

L'estradiolo è soggetto a un marcato effetto di primo passaggio dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente dell'1 %. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti con l'assunzione di cibo sulla biodisponibilità di estradiolo.

#### *Distribuzione*

La distribuzione dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. Gli estrogeni sono ampiamente distribuiti nell'organismo e generalmente presenti in concentrazioni maggiori negli organi bersaglio degli ormoni sessuali. L'estradiolo circola nel sangue legato alla SHBG (37 %) e all'albumina (61 %), mentre solo l'1-2 % circa è libero.

### *Biotrasformazione*

L'estradiolo esogeno somministrato per via orale è ampiamente metabolizzato. Il metabolismo dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. L'estradiolo è rapidamente trasformato nell'intestino e nel fegato in molti metaboliti, principalmente estrone, che vengono successivamente coniugati ed entrano nella circolazione enteroepatica. Esiste un equilibrio dinamico tra estradiolo, estrone ed estrone-solfato dovuto a diverse attività enzimatiche comprendenti estradiolo-deidrogenasi, sulfotransferasi e arilsolfatasi. L'ossidazione di estrone ed estradiolo è dovuta agli enzimi del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extraepatico), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9.

### *Eliminazione*

L'estradiolo è rapidamente eliminato dalla circolazione. A causa del metabolismo e della circolazione enteroepatica è presente un ampio pool circolante di estrogeno solfati e glucuronidi. Ne deriva un'emivita di eliminazione di estradiolo altamente variabile corretta al basale, che è pari a  $3,6 \pm 1,5$  h in seguito a somministrazione endovenosa.

### *Condizioni di stato stazionario*

Le massime concentrazioni sieriche dell'estradiolo ammontano a circa 90 pg/mL e sono raggiunte 6 h dopo la somministrazione. Le concentrazioni sieriche medie sono di 50 pg/mL e questi livelli di estradiolo corrispondono alla fase precoce e tardiva del ciclo mestruale.

### Popolazioni particolari

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica del nomegestrolo acetato (obiettivo primario) dopo una singola dose orale di Zoely è stata simile nelle adolescenti sane post-menarca e nei soggetti adulti. Tuttavia, dopo una singola dose orale, per la componente estradiolo (obiettivo secondario) l'esposizione è stata minore del 36 % nelle adolescenti in confronto ai soggetti adulti. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota.

#### *Effetti della compromissione renale*

Non sono stati effettuati studi per determinare gli effetti delle malattie renali sulla farmacocinetica di Zoely.

#### *Effetti della compromissione epatica*

Non sono stati effettuati studi per determinare gli effetti delle malattie epatiche sulla farmacocinetica di Zoely. Tuttavia, gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati nelle donne con compromissione epatica.

#### *Gruppi etnici*

Non sono stati effettuati studi formali per determinare la farmacocinetica nei gruppi etnici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità a dosi ripetute con estradiolo, nomegestrolo acetato o con la combinazione hanno evidenziato gli effetti previsti di estrogeni e progestinici.

Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati con la combinazione hanno evidenziato una tossicità fetale, compatibile con l'esposizione all'estradiolo.

Con la combinazione non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenesi. Il nomegestrolo acetato non è genotossico.

Tuttavia, si deve ricordare che gli steroidi sessuali possono favorire la proliferazione di determinati tessuti e tumori ormone-dipendenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa (compresse attive bianche rivestite con film e compresse placebo gialle rivestite con film)

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Crospovidone (E1201)  
Talco (E553b)  
Magnesio stearato (E572)  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento della compressa (compresse attive bianche rivestite con film)

Poli(vinil alcool) (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)

#### Rivestimento della compressa (compresse placebo gialle rivestite con film)

Poli(vinil alcool) (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/alluminio contenente 28 compresse rivestite con film (24 compresse rivestite con film bianche e 4 compresse rivestite con film gialle).

Confezioni: 28, 84, 168 e 364 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Le compresse dei COC (incluse le compresse di Zoely) che non servono più non devono essere gettate nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Le sostanze ad attività ormonale contenute nella compressa possono avere effetti nocivi se raggiungono l'ambiente acquatico. Le compresse devono essere restituite alla farmacia o smaltite diversamente in condizioni di sicurezza in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2011  
Data del rinnovo più recente: 21 aprile 2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Organon (Ireland) Ltd.  
Drynam Road,  
Swords,  
Co. Dublin  
Irlanda

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

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Paesi Bassi

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Studio osservazionale prospettico per valutare in particolare il rischio di eventi tromboembolici venosi (TEV) e eventi tromboembolici arteriosi (TEA) nelle donne che utilizzano nomegestrolo/estradiolo rispetto al rischio di eventi TEV nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel. Presentazione del rapporto finale dello studio	30 giugno 2020

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg compresse rivestite con film  
nomegestrolo acetato/estradiolo

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa attiva bianca contiene 2,5 mg di nomegestrolo acetato e 1,5 mg di estradiolo (come emiidrato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
364 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/690/001 28 compresse rivestite con film  
EU/1/11/690/002 84 compresse rivestite con film  
EU/1/11/690/003 168 compresse rivestite con film  
EU/1/11/690/004 364 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

zoely

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg compresse  
nomegestrolo acetato/estradiolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

[Casella per l'etichetta del giorno di inizio con la scritta:] Incollare qui l'etichetta del giorno della settimana

[Numerazione dei giorni per ogni singola compressa:] Inizio, 2, ... 28

[Frecce che indicano l'ordine di assunzione delle compresse:] →

**FOGLIO DI ETICHETTE DEL GIORNO DELLA SETTIMANA CON ETICHETTE  
ADESIVE FORNITE CON IL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Foglio di etichette del giorno della settimana

Scegliere l'etichetta corrispondente al giorno di inizio del trattamento.

Incollare l'etichetta sul blister sopra le parole "Incollare qui l'etichetta del giorno della settimana".

DOM LUN MAR MER GIO VEN SAB  
LUN MAR MER GIO VEN SAB DOM  
MAR MER GIO VEN SAB DOM LUN  
MER GIO VEN SAB DOM LUN MAR  
GIO VEN SAB DOM LUN MAR MER  
VEN SAB DOM LUN MAR MER GIO  
SAB DOM LUN MAR MER GIO VEN

[Secondo foglio di etichette del giorno della settimana per la scatola da 3 blister, con il seguente testo ripetuto due volte:]

DOM LUN MAR MER GIO VEN SAB  
LUN MAR MER GIO VEN SAB DOM  
MAR MER GIO VEN SAB DOM LUN  
MER GIO VEN SAB DOM LUN MAR  
GIO VEN SAB DOM LUN MAR MER  
VEN SAB DOM LUN MAR MER GIO  
SAB DOM LUN MAR MER GIO VEN

[Prima delle etichette del giorno della settimana destinate al secondo blister:] Blister 2

[Prima delle etichette del giorno della settimana destinate al terzo blister:] Blister 3

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Zoely 2,5 mg/1,5 mg compresse rivestite con film

Nomegestrolo acetato/estradiolo

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### Cose importanti da sapere sui contraccettivi ormonali combinati (COC):

- Se usati correttamente, costituiscono uno dei metodi contraccettivi reversibili più affidabili.
- I COC aumentano lievemente il rischio che si formi un coagulo di sangue nelle vene e nelle arterie, in particolare nel primo anno di utilizzo o se si riprende l'uso di un contraccettivo ormonale combinato dopo un'interruzione di 4 o più settimane.
- Stia attenta e si rivolga al medico se pensa di poter avere sintomi dovuti a un coagulo di sangue (vedere paragrafo 2 "Coaguli di sangue").

#### Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Zoely e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Zoely
3. Come usare Zoely
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zoely
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Zoely e a cosa serve

Zoely è una pillola anticoncezionale che serve a evitare una gravidanza.

- Le 24 compresse rivestite con film bianche sono compresse attive che contengono una piccola quantità di due diversi ormoni femminili. Questi ormoni sono nomegestrolo acetato (un progestinico) ed estradiolo (un estrogeno).
- Le 4 compresse gialle sono compresse inattive che non contengono ormoni e sono dette compresse placebo.
- Le pillole anticoncezionali che contengono due ormoni differenti, come Zoely, sono chiamate "pillole combinate".
- L'estradiolo, l'estrogeno contenuto in Zoely, è identico all'ormone prodotto dalle ovaie durante il ciclo mestruale.
- Il nomegestrolo acetato, il progestinico contenuto in Zoely, deriva dall'ormone progesterone. Il progesterone viene prodotto dalle ovaie durante il ciclo mestruale.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Zoely

### Considerazioni generali

Prima di iniziare a usare Zoely deve leggere le informazioni sui coaguli di sangue (trombosi) nel paragrafo 2. È particolarmente importante leggere il testo relativo ai sintomi legati a un coagulo di sangue – vedere paragrafo 2 “Coaguli di sangue”.

Prima che possa iniziare a prendere Zoely, il medico le porrà alcune domande sulla sua storia clinica e sulla storia clinica dei suoi parenti stretti. Il medico le misurerà anche la pressione arteriosa e, a seconda della sua situazione personale, effettuerà eventualmente anche altre analisi.

Nel presente foglio illustrativo sono descritte diverse situazioni nelle quali dovrà sospendere l'uso della pillola, o nelle quali l'affidabilità della pillola può essere ridotta. In queste situazioni dovrà rinunciare ad avere rapporti sessuali oppure adottare misure anticoncezionali aggiuntive non ormonali, ad es. un profilattico o un altro metodo di barriera. Non usi metodi basati sui ritmi biologici o sulla temperatura. Questi metodi possono essere inefficaci, perché la pillola modifica le variazioni della temperatura corporea e del muco cervicale che si verificano normalmente durante il ciclo mestruale.

**Zoely, come gli altri anticoncezionali ormonali, non protegge dall'infezione da HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale.**

### Quando non deve usare Zoely

Non deve usare Zoely se una qualsiasi delle condizioni elencate in basso la riguarda. Se una qualsiasi delle condizioni elencate in basso la riguarda, deve informare il medico. Il medico discuterà con lei di altri metodi di controllo delle nascite più indicati.

- se ha (o ha avuto in passato) un coagulo di sangue in un vaso sanguigno delle gambe (trombosi venosa profonda, TVP), dei polmoni (embolo polmonare, EP) o di altri organi;
- se sa di soffrire di un disturbo della coagulazione, ad esempio deficit di proteina C, deficit di proteina S, deficit di antitrombina III, fattore V Leiden o anticorpi antifosfolipidi;
- se deve sottoporsi a un intervento chirurgico o restare coricata per molto tempo (vedere paragrafo “Coaguli di sangue”);
- se in passato ha avuto un attacco di cuore o un ictus;
- se ha (o ha avuto in passato) l'angina pectoris (una condizione che causa forte dolore al petto e può essere un primo segno di attacco di cuore) o un attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA – sintomi temporanei di ictus);
- se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie che possono aumentare il rischio di coaguli nelle arterie:
  - diabete grave con danni vascolari
  - pressione del sangue molto alta
  - livelli molto alti di grassi nel sangue (colesterolo o trigliceridi);
  - una condizione denominata iperomocisteinemia
- se ha (o ha avuto) un tipo di emicrania denominato “emicrania con aura”;
- se ha (ha avuto) un'inflammatione al pancreas (pancreatite) associata ad alti livelli di grassi nel sangue;
- se ha (ha avuto) una malattia del fegato grave e il fegato non funziona ancora come dovrebbe;
- se ha (ha avuto) un tumore benigno o maligno del fegato;
- se ha (ha avuto), o se potrebbe avere, un cancro al seno o agli organi genitali;
- se ha perdite di sangue dalla vagina di origine sconosciuta.
- se è allergica all'estradiolo o al nomegestrolo acetato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se una di queste condizioni si verifica per la prima volta durante l'uso di Zoely, interrompa immediatamente l'assunzione e informi il medico. Nel frattempo usi un anticoncezionale non ormonale. Vedere anche “Considerazioni generali” nel paragrafo 2.



## **Quando fare particolare attenzione con Zoely**

Quando deve contattare il medico?

Si rivolga con urgenza al medico

- se nota possibili segni di un coagulo di sangue che possono indicare che lei ha un coagulo nella gamba (cioè una trombosi venosa profonda), un coagulo nel polmone (cioè un'embolia polmonare), un attacco di cuore o un ictus (vedere paragrafo "Coaguli di sangue" in basso).

Per la descrizione dei sintomi caratteristici di questi gravi effetti indesiderati si rimanda a "Come riconoscere un coagulo di sangue".

- se nota un cambiamento qualsiasi del suo stato di salute, in particolare per quanto riguarda gli aspetti citati in questo foglio illustrativo (vedere anche paragrafo 2 "Quando non deve usare Zoely"; non dimentichi i cambiamenti dello stato di salute dei suoi parenti più stretti);
- se nota un nodulo al seno;
- se avverte sintomi dell'angioedema come ad es. gonfiore al viso, alla lingua e/o alla gola e/o difficoltà a deglutire o orticaria con difficoltà a respirare;
- se deve usare altri medicinali (vedere anche paragrafo 2 "Altri medicinali e Zoely");
- se deve restare coricata a lungo o sottoporsi a un intervento chirurgico (informi il medico almeno con quattro settimane di anticipo);
- se ha perdite di sangue vaginali insolite e intense;
- se ha dimenticato una o più compresse nella prima settimana del blister e ha avuto rapporti sessuali non protetti nei sette giorni precedenti (vedere anche paragrafo 3 "Se dimentica di prendere Zoely");
- in caso di diarrea grave o vomito grave;
- se non ha le mestruazioni e sospetta una gravidanza (non inizi il blister successivo senza aver consultato il medico, vedere anche paragrafo 3 "Se non ha avuto le mestruazioni una o più volte").

### **Informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni la riguarda.**

Deve informare il medico anche se una di queste condizioni compare o peggiora durante l'uso di Zoely.

- se ha un angioedema ereditario. Consulti immediatamente il medico se avverte sintomi dell'angioedema come ad es. gonfiore al viso, alla lingua e/o alla gola e/o difficoltà a deglutire o orticaria con difficoltà a respirare. I preparati contenenti estrogeni possono indurre o peggiorare i sintomi dell'angioedema;
- se una sua parente stretta ha o avuto un cancro al seno;
- se ha l'epilessia (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Zoely");
- se ha una malattia del fegato (ad es. ittero) o della colecisti (ad es. calcoli biliari);
- se è diabetica;
- se soffre di depressione;
- se ha il morbo di Crohn o la colite ulcerosa (malattia infiammatoria intestinale cronica);
- se ha il lupus eritematoso sistemico (LES, una malattia che colpisce il sistema di difesa dell'organismo);
- se ha la sindrome uremico-emolitica (*haemolytic uraemic syndrome*, HUS, un disturbo della coagulazione che causa insufficienza renale);
- se ha l'anemia a cellule falciformi (una malattia ereditaria dei globuli rossi);
- se ha livelli elevati di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia) o una storia familiare positiva per questa malattia. L'ipertrigliceridemia è stata associata a un aumento del rischio di sviluppare una pancreatite (infiammazione del pancreas);
- se deve sottoporsi a un intervento chirurgico o restare coricata per molto tempo (vedere nel paragrafo 2 "Coaguli di sangue").
- se ha appena partorito, il rischio di coaguli è maggiore. Chieda al medico dopo quanto tempo dal parto può iniziare ad assumere Zoely.

- se ha un'infezione delle vene situate sotto la pelle (tromboflebite superficiale);
- se ha le vene varicose.
- se ha una condizione comparsa per la prima volta o peggiorata durante la gravidanza o in occasione di un uso precedente di ormoni sessuali (ad es. perdita dell'udito, porfiria [una malattia del sangue], herpes gestazionale [eruzione cutanea con vescicole durante la gravidanza], corea di Sydenham [una malattia dei nervi nella quale compaiono movimenti improvvisi del corpo], (vedere paragrafo 2 "Quando contattare il medico");
- se ha (o ha avuto in passato) il cloasma [macchie pigmentate di colore giallo-marrone, le cosiddette "macchie gravidiche", in particolare sul viso]. In tal caso, eviti l'esposizione eccessiva alla luce solare o ultravioletta;

## COAGULI DI SANGUE

L'uso di un contraccettivo ormonale come Zoely aumenta il rischio di sviluppare un coagulo in confronto al rischio che avrebbe se non lo usasse. In casi rari, un coagulo di sangue può bloccare i vasi sanguigni e causare problemi seri.

I coaguli possono svilupparsi

- nelle vene (fenomeno denominato "trombosi venosa", "tromboembolia venosa" o TEV)
- nelle arterie (fenomeno denominato "trombosi arteriosa", "tromboembolia arteriosa" o TEA).

Il recupero dopo un coagulo di sangue non è sempre completo. Raramente possono persistere effetti gravi o, molto raramente, questi possono essere fatali.

**È importante ricordare che il rischio complessivo di un coagulo di sangue dannoso dovuto a Zoely è basso.**

## COME RICONOSCERE UN COAGULO DI SANGUE

Si rivolga con urgenza al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi.

Nota uno qualsiasi di questi segni?	Di cosa soffre eventualmente?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• gonfiore a una gamba o lungo una vena della gamba o del piede, soprattutto se accompagnato da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dolore o sensibilità eccessiva alla gamba, che può manifestarsi solo stando in piedi o camminando</li> <li>• calore eccessivo della gamba interessata</li> <li>• alterazione del colore della pelle della gamba, ad esempio pallore, arrossamento o colore bluastro</li> </ul> </li> </ul>	Trombosi venosa profonda
<ul style="list-style-type: none"> <li>• respiro affannoso o respiro rapido inspiegabile a esordio improvviso;</li> <li>• tosse improvvisa senza causa ovvia, anche con emissione di sangue;</li> <li>• dolore pungente al torace, che può aumentare respirando profondamente;</li> <li>• grave sensazione di stordimento o capogiro;</li> <li>• battito cardiaco rapido o irregolare;</li> <li>• grave mal di stomaco;</li> </ul> <p>In caso di dubbi consulti il medico, perché alcuni di questi sintomi, come la tosse o il respiro affannoso, possono essere scambiati per una malattia meno grave, ad esempio per un'infezione delle vie respiratorie (come un comune raffreddore).</p>	Embolia polmonare

<p>Più comunemente, i sintomi interessano un occhio solo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• perdita immediata della vista oppure</li> <li>• offuscamento della vista in assenza di dolore, che può progredire fino alla perdita della vista</li> </ul>	<p>Trombosi della vena retinica (coagulo di sangue nell'occhio)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dolore, fastidio, pressione, pesantezza al torace</li> <li>• sensazione di costrizione od oppressione al torace, al braccio o sotto lo sterno;</li> <li>• sensazione di pienezza, indigestione o strozzamento;</li> <li>• fastidio alla parte alta del corpo che si irradia al dorso, alla mascella, alla gola, al braccio, allo stomaco;</li> <li>• sudorazione, nausea, vomito o capogiro;</li> <li>• estrema debolezza, ansia o respiro affannoso;</li> <li>• battito cardiaco rapido o irregolare</li> </ul>	<p>Attacco di cuore</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• debolezza o intorpidimento improvvisi al viso, al braccio o alla gamba, soprattutto da un solo lato del corpo;</li> <li>• improvvisa confusione, difficoltà a parlare o di comprensione;</li> <li>• improvvisa difficoltà visiva a carico di uno o entrambi gli occhi;</li> <li>• improvvisa difficoltà a camminare, capogiro, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;</li> <li>• mal di testa improvviso, grave o prolungato senza causa nota;</li> <li>• perdita di coscienza o svenimento con o senza crisi convulsiva.</li> </ul> <p>Talvolta, i sintomi dell'ictus possono essere di breve durata e il recupero può essere pressoché completo e immediato, ma lei deve comunque rivolgersi con urgenza a un medico perché può esservi il rischio di un altro ictus.</p>	<p>Ictus</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• gonfiore e lieve colorazione bluastra a un'estremità;</li> <li>• grave mal di stomaco (addome acuto);</li> </ul>	<p>Coaguli che bloccano altri vasi sanguigni</p>

## COAGULI DI SANGUE IN UNA VENA

### Cosa può accadere se si forma un coagulo di sangue in una vena?

- L'uso di contraccettivi ormonali combinati è stato associato a un aumento del rischio di coaguli nelle vene (trombosi venosa). Tuttavia, questi effetti indesiderati sono rari. Più frequentemente si verificano nel primo anno di utilizzo di un contraccettivo ormonale combinato.
- Se si forma un coagulo di sangue in una vena della gamba o del piede, può causare una trombosi venosa profonda (TVP).
- Se un coagulo di sangue si sposta dalla gamba e si deposita nel polmone può causare un'embolia polmonare.
- Molto raramente può formarsi un coagulo in una vena di un altro organo, come l'occhio (trombosi della vena retinica).

### Quando il rischio che si formi un coagulo di sangue in una vena è massimo?

Il rischio che si formi un coagulo di sangue in una vena è massimo nel primo anno in cui si assume per la prima volta un contraccettivo ormonale combinato. Il rischio può essere maggiore anche se si riprende l'assunzione di un contraccettivo ormonale combinato (lo stesso prodotto o un preparato differente) dopo un'interruzione di 4 settimane o più.

Dopo il primo anno il rischio diminuisce, ma è sempre leggermente maggiore del rischio che si avrebbe non utilizzando un contraccettivo ormonale combinato.

Quando interrompe l'assunzione di Zoely, il rischio di coaguli ritorna ai livelli normali entro poche settimane.

### Qual è il rischio che si formi un coagulo di sangue?

Il rischio dipende dal suo rischio naturale di TEV e dal tipo di contraccettivo ormonale combinato che assume.

Il rischio complessivo di sviluppare un coagulo nella gamba o nel polmone (TVP o EP) con Zoely è basso.

- Su 10.000 donne che non utilizzano alcun contraccettivo ormonale combinato e non sono in gravidanza, circa 2 svilupperanno un coagulo in un anno.
- Su 10.000 donne che utilizzano un contraccettivo ormonale combinato contenente levonorgestrel, noretisterone o norgestimato, circa 5-7 svilupperanno un coagulo in un anno.
- Non è ancora noto il rischio di coaguli di sangue associato a Zoely in confronto al rischio associato a un contraccettivo ormonale combinato contenente levonorgestrel.
- Il rischio di sviluppare un coagulo varia in rapporto alla storia medica personale (vedere "Fattori che aumentano il rischio di un coagulo di sangue" in basso).

	<b>Rischio che si formi un coagulo di sangue in un anno</b>
Donne che <b>non utilizzano</b> una pillola ormonale combinata e che non sono in gravidanza	Circa 2 donne su 10.000
Donne che utilizzano una pillola contraccettiva ormonale combinata contenente <b>levonorgestrel, noretisterone o norgestimato</b>	Circa 5-7 donne su 10.000
Donne che utilizzano Zoely	Non ancora noto

### Fattori che aumentano il rischio di un coagulo di sangue in una vena

Il rischio che si formi un coagulo di sangue con Zoely è basso, ma aumenta in presenza di alcune condizioni. Il rischio è maggiore:

- se lei è in sovrappeso (indice di massa corporea o IMC superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>);
- se un suo parente stretto ha avuto un coagulo di sangue nella gamba, nel polmone o in un altro organo in giovane età (ad esempio prima dei 50 anni circa). In tal caso, lei potrebbe soffrire di un disturbo ereditario della coagulazione;
- se deve sottoporsi a un intervento chirurgico o restare coricata a lungo a causa di un incidente o di una malattia, o se ha una gamba ingessata. Può essere necessario interrompere l'uso di Zoely diverse settimane prima dell'intervento o nel periodo in cui è meno mobile. Se deve interrompere l'assunzione di Zoely, chiedi al medico quando puoi riprendere a usarlo.
- con l'aumento dell'età (soprattutto dopo i 35 anni circa);
- se ha partorito meno di qualche settimana fa

Il rischio che si formi un coagulo di sangue aumenta tanto più, quante più di queste condizioni la riguardano.

I viaggi in aereo (di durata superiore a 4 ore) possono aumentare temporaneamente il rischio che si formi un coagulo, in particolare se ha altri fattori di rischio tra quelli elencati.

È importante informare il medico se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, anche se non è sicura. Il medico potrebbe decidere che l'uso di Zoely debba essere interrotto.

Se una qualsiasi delle condizioni riportate cambia mentre usa Zoely, per esempio se un suo parente stretto manifesta una trombosi senza che vi sia una causa nota o se lei aumenta considerevolmente di peso, informi il medico.

## COAGULI DI SANGUE IN UN'ARTERIA

### Cosa può accadere se si forma un coagulo di sangue in un'arteria?

Come un coagulo di sangue in una vena, un coagulo in un'arteria può causare problemi seri. Ad esempio, può provocare un attacco di cuore o un ictus.

### Fattori che aumentano il rischio di un coagulo di sangue in un'arteria

È importante notare che il rischio di attacco di cuore o ictus dovuto all'uso di Zoely è molto basso, ma può aumentare:

- con l'aumento dell'età (dopo i 35 anni circa);
- **se fuma.** Quando utilizza un contraccettivo ormonale combinato come Zoely è opportuno che smetta di fumare. Se non riesce a smettere di fumare e ha più di 35 anni, il medico potrà consigliarle di usare un tipo di contraccettivo differente.
- se è in sovrappeso;
- se ha la pressione sanguigna elevata;
- se un suo parente stretto ha avuto un attacco di cuore o un ictus in giovane età (prima dei 50 anni circa). In tal caso, anche lei potrebbe avere un rischio maggiore di attacco di cuore o ictus;
- se lei o un suo parente stretto ha livelli elevati di grassi nel sangue (colesterolo o trigliceridi);
- se soffre di emicrania, in particolare di emicrania con aura;
- se ha un problema al cuore (una malattia delle valvole cardiache, un disturbo del ritmo denominato fibrillazione atriale)
- se ha il diabete.

Se più di una di queste condizioni la riguarda o se una di esse è particolarmente grave, il rischio che si formi un coagulo può essere ancora maggiore.

Se una qualsiasi delle condizioni riportate cambia mentre usa Zoely, per esempio se inizia a fumare, se un suo parente stretto manifesta una trombosi senza che vi sia una causa nota o se lei aumenta considerevolmente di peso, informi il medico.

### Cancro

Il cancro al seno è stato osservato con frequenza lievemente maggiore nelle donne che utilizzavano pillole combinate, ma non è noto se ciò sia causato dalle pillole combinate. Ad esempio, nelle donne che usano pillole combinate potrebbero essere diagnosticati più tumori perché queste donne vengono visitate più spesso dal medico. Dopo la sospensione della pillola combinata, il rischio aumentato si riduce gradualmente.

È importante controllare il seno regolarmente e contattare il medico in caso di noduli. Informi anche il medico se una sua parente stretta ha o ha avuto in passato un cancro al seno (vedere paragrafo 2 "Quando fare particolare attenzione con Zoely").

In casi rari, nelle donne che utilizzavano la pillola anticoncezionale sono stati segnalati tumori benigni (non cancerosi) al fegato e, ancora più raramente, tumori maligni (cancerosi) al fegato. Contatti il medico in caso di dolore insolito particolarmente forte all'addome.

Il cancro della cervice uterina è causato da un'infezione con il virus del papilloma umano (HPV). Questo cancro è più frequente nelle donne che usano la pillola per più di 5 anni. Non è noto se ciò sia dovuto all'uso di anticoncezionali ormonali o ad altri fattori, come differenze nel comportamento sessuale.

### Esami diagnostici

Se deve sottoporsi a un qualsiasi esame del sangue o delle urine, informi il medico che sta utilizzando Zoely, perché può modificare i risultati di alcuni esami.

## **Bambini e adolescenti**

Non sono disponibili dati di efficacia e di sicurezza nelle adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età.

## **Altri medicinali e Zoely**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, o recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e i preparati erboristici. Informi anche gli altri medici o dentisti che le prescrivono altri medicinali (o il farmacista che glieli fornisce) dell'uso di Zoely.

- Alcuni medicinali possono ridurre l'efficacia di Zoely nella prevenzione della gravidanza, o causare perdite di sangue inattese. Questi comprendono i medicinali utilizzati per trattare:
  - l'epilessia (ad es. primidone, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato);
  - la tubercolosi (ad es. rifampicina);
  - le infezioni da HIV (ad es. rifabutina, ritonavir, efavirenz);
  - le infezioni da virus dell'epatite C (ad es. boceprevir, telaprevir);
  - altre malattie infettive (ad es. griseofulvina);
  - la pressione elevata nei vasi sanguigni dei polmoni (bosentan).
- Anche il prodotto erboristico erba di San Giovanni può impedire a Zoely di agire correttamente. Se desidera utilizzare prodotti erboristici contenenti erba di San Giovanni mentre sta già usando Zoely, deve consultare prima il medico.
- Se sta assumendo medicinali o prodotti erboristici che potrebbero ridurre l'efficacia di Zoely, deve utilizzare anche un metodo contraccettivo di barriera. Poiché gli effetti di un altro medicinale su Zoely possono persistere fino a 28 giorni dopo l'interruzione della somministrazione di quel medicinale, per tutto questo tempo deve utilizzare, in aggiunta, il metodo contraccettivo di barriera.
- Alcuni medicinali possono aumentare i livelli dei principi attivi di Zoely nel sangue. L'efficacia della pillola è preservata, ma informi il medico se sta utilizzando medicinali antifungini contenenti ketoconazolo.
- Zoely può anche interferire con l'azione di altri medicinali, come ad es. l'antiepilettico lamotrigina.
- Il regime terapeutico di associazione contro il virus dell'epatite C (HCV) costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir può causare aumenti nei risultati delle analisi del sangue che riguardano la funzionalità del fegato (aumento dell'enzima ALT del fegato) in donne che utilizzano COC contenenti etinilestradiolo. Zoely contiene estradiolo anziché etinilestradiolo. Non è noto se possa verificare un aumento dell'enzima ALT del fegato quando si utilizza Zoely con questo regime terapeutico di associazione contro l'HCV. Il medico le darà le istruzioni necessarie.

## **Gravidanza e allattamento**

Zoely non deve essere utilizzato dalle donne in gravidanza o che sospettano una gravidanza. Se inizia una gravidanza mentre usa Zoely deve smettere di usare Zoely e contattare il medico.

Se desidera interrompere l'assunzione di Zoely perché desidera una gravidanza, vedere paragrafo 3 "Se interrompe il trattamento con Zoely".

L'uso di Zoely non è generalmente raccomandato durante l'allattamento con latte materno. Se desidera usare la pillola durante l'allattamento, chiedi consiglio al medico.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zoely non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **Zoely contiene lattosio**

Zoely contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### 3. Come usare Zoely

#### Quando e come prendere le compresse

Il blister di Zoely contiene 28 compresse: 24 compresse bianche con i principi attivi (numeri 1-24) e 4 compresse gialle senza principi attivi (numeri 25-28).

Ogni volta che inizia un nuovo blister di Zoely, prenda la compressa attiva bianca numero 1 nell'angolo superiore sinistro (vedere "Inizio"). Scelga, nella colonna grigia, l'etichetta adesiva che comincia con il suo giorno di inizio tra le 7 etichette adesive disponibili. Ad esempio, se inizia di mercoledì, usi l'etichetta adesiva che inizia con "MER". La incolli sul blister, immediatamente sopra la fila di compresse attive bianche, in corrispondenza della scritta "Incollare qui l'etichetta del giorno della settimana". In questo modo potrà controllare se ha preso ogni giorno la compressa. Prenda una compressa ogni giorno, approssimativamente alla stessa ora, se necessario con un po' d'acqua.

Segua la direzione delle frecce sul blister, cioè usi prima le compresse attive bianche e successivamente le compresse placebo gialle.

Le mestruazioni inizieranno nei 4 giorni in cui usa le compresse placebo gialle (il cosiddetto sanguinamento da sospensione). Il sanguinamento da sospensione inizia generalmente 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva bianca e potrebbe non essere ancora terminata all'inizio del nuovo blister.

Inizi il nuovo blister immediatamente dopo l'ultima compressa gialla, anche se le mestruazioni non sono ancora terminate. Ciò significa che deve sempre iniziare un nuovo blister nello stesso giorno della settimana, e che le mestruazioni dovrebbero verificarsi ogni mese, approssimativamente negli stessi giorni.

In alcune donne è possibile che le mestruazioni non compaiano ogni mese durante l'assunzione delle compresse gialle. Se ha preso Zoely ogni giorno secondo le istruzioni, è improbabile che sia iniziata una gravidanza (vedere anche paragrafo 3 "Se non ha avuto le mestruazioni una o più volte").

#### Come iniziare la prima confezione di Zoely

##### Se nel mese precedente non ha usato anticoncezionali ormonali

Inizi a prendere Zoely il primo giorno del ciclo (cioè il primo giorno delle mestruazioni). Zoely agisce immediatamente. Non ha bisogno di un metodo anticoncezionale aggiuntivo.

##### Se in precedenza ha usato un altro anticoncezionale ormonale combinato (pillola combinata, anello vaginale, o cerotto transdermico)

Può iniziare a prendere Zoely il giorno dopo aver assunto l'ultima compressa del contraccettivo che sta attualmente assumendo (quindi senza osservare alcun intervallo). Se il blister del contraccettivo che sta attualmente assumendo contiene anche compresse inattive (placebo), può iniziare con Zoely il giorno successivo all'assunzione dell'ultima compressa **attiva** (se non sa quale sia, chiedi al medico o al farmacista). Può iniziare anche più tardi, ma mai dopo il giorno successivo all'intervallo senza compresse del contraccettivo che sta attualmente assumendo (o il giorno successivo all'ultima compressa inattiva). In caso di uso di anello vaginale o cerotto transdermico, inizi preferibilmente l'assunzione di Zoely nel giorno della rimozione dell'anello o del cerotto. Può anche iniziare, al più tardi, nel giorno nel quale avrebbe usato l'anello o il cerotto successivo. Se segue queste istruzioni non ha bisogno di un metodo anticoncezionale aggiuntivo.

##### Se in precedenza ha usato una pillola con solo progestinico (minipillola)

Può smettere di prendere la minipillola in un giorno qualsiasi e iniziare a prendere Zoely il giorno successivo. Se ha rapporti sessuali, ricordi di usare un metodo anticoncezionale di barriera nei primi 7 giorni di assunzione di Zoely.

##### Se in precedenza ha usato un progestinico iniettabile, un impianto o un dispositivo intrauterino ormonale (IUS)

Inizi a usare Zoely il giorno in cui sarebbe stata prevista l'iniezione successiva o il giorno in cui viene rimosso l'impianto o il dispositivo intrauterino. Se ha rapporti sessuali, ricordi di usare un metodo anticoncezionale di barriera nei primi 7 giorni di assunzione di Zoely.

### Dopo il parto

Può iniziare a prendere Zoely tra 21 e 28 giorni dopo il parto. Se inizia dopo il giorno 28, deve usare anche un metodo anticoncezionale di barriera nei primi 7 giorni di uso di Zoely. Se, dopo il parto, ha avuto rapporti sessuali prima di iniziare a prendere Zoely, si assicuri che non sia iniziata una gravidanza oppure attenda la comparsa del ciclo mestruale successivo. Se desidera iniziare a prendere Zoely dopo il parto e durante l'allattamento, legga anche il paragrafo 2 "Gravidanza e allattamento". Chieda consiglio al medico se non sa con certezza quando iniziare.

### Dopo un'interruzione di gravidanza o aborto

Segua le istruzioni del medico.

### **Se prende più Zoely di quanto deve**

Non sono stati segnalati effetti nocivi gravi in caso di assunzione di una quantità eccessiva di compresse di Zoely in una volta. Se ha preso diverse compresse contemporaneamente, possono verificarsi nausea, vomito o emorragia vaginale. Se si accorge che un bambino ha preso Zoely, chieda consiglio al medico.

### **Se dimentica di prendere Zoely**

Le raccomandazioni seguenti si riferiscono esclusivamente alla dimenticanza delle compresse **attive bianche**.

- In caso di **ritardo inferiore a 24 ore** nell'assunzione di una compressa, l'affidabilità della pillola è preservata. Prenda la compressa non appena se ne ricorda e prenda le compresse successive all'ora abituale.
- In caso di **ritardo pari o superiore a 24 ore** nell'assunzione di una compressa, l'affidabilità della pillola può essere ridotta. Quante più compresse consecutive ha dimenticato, tanto maggiore è il rischio che l'efficacia anticoncezionale sia ridotta. Il rischio di una gravidanza è particolarmente elevato se dimentica compresse attive **bianche** all'inizio o al termine del blister. Deve quindi seguire le seguenti istruzioni.

#### *Giorno 1-7 di assunzione delle compresse attive bianche (vedere figura e schema)*

Assuma l'ultima compressa attiva bianca dimenticata non appena se ne ricorda (anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente) e prenda la compressa successiva all'ora abituale. Usi però un metodo di barriera, ad esempio un preservativo, come ulteriore precauzione, fino a che non abbia assunto correttamente le compresse per 7 giorni consecutivi.

Se ha avuto rapporti sessuali nella settimana precedente la dimenticanza delle compresse, esiste la possibilità che si instauri o si sia instaurata una gravidanza. Contatti immediatamente il medico.

#### *Giorno 8-17 di assunzione delle compresse attive bianche (vedere figura e schema)*

Assuma l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda (anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente) e prenda le compresse successive all'ora abituale. Se ha assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la compressa dimenticata, la protezione nei confronti di una gravidanza non è ridotta e non deve adottare ulteriori misure precauzionali. Se però ha dimenticato più di una compressa, adotti un metodo di barriera, ad esempio un preservativo, come ulteriore precauzione, fino a che non abbia assunto correttamente le compresse per 7 giorni consecutivi.

#### *Giorno 18-24 di assunzione delle compresse attive bianche (vedere figura e schema)*

Il rischio di una gravidanza è particolarmente elevato se dimentica compresse attive bianche quando si avvicina l'intervallo delle compresse placebo gialle. Modificando lo schema di assunzione è possibile prevenire questo rischio.

Ha le due opzioni descritte di seguito. Non deve adottare ulteriori misure precauzionali se ha assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la compressa dimenticata. In caso contrario, segua la prima delle due opzioni e usi un metodo di barriera, ad esempio un preservativo, come ulteriore precauzione, fino a che non abbia assunto correttamente le compresse per 7 giorni consecutivi.

Opzione 1)



Assuma l'ultima compressa attiva bianca dimenticata non appena se ne ricorda (anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente) e prenda le compresse successive all'ora abituale. Inizi il blister successivo non appena le compresse attive bianche del blister attuale sono terminate, **senza assumere quindi le compresse placebo gialle**. È possibile che le mestruazioni non compaiano fino all'assunzione delle compresse placebo gialle al termine del secondo blister, ma può avere perdite lievi (gocce o macchie di sangue) o perdite di sangue durante l'assunzione delle compresse attive bianche.

Opzione 2)  
Smetta di prendere le compresse attive bianche e inizi a prendere le compresse placebo gialle per un massimo di 3 giorni, in modo che la somma delle compresse placebo e delle compresse attive bianche dimenticate non sia superiore a 4. Al termine delle compresse placebo gialle dell'intervallo, inizi il blister successivo.

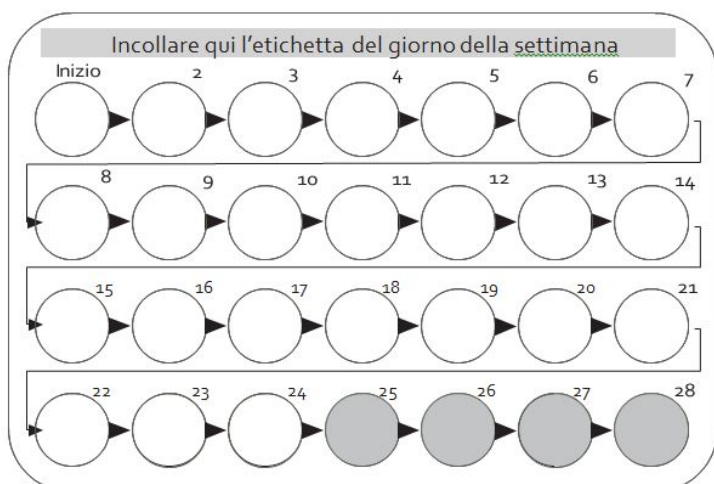
Se non ricorda quante compresse attive bianche ha dimenticato, segua la prima opzione, adotti un metodo di barriera, ad esempio un preservativo, come ulteriore precauzione, fino a che non abbia assunto correttamente le compresse per 7 giorni consecutivi e contatti il medico (perché potrebbe non essere stata protetta da una gravidanza).

Se ha dimenticato delle compresse attive bianche di un blister e non ha le mestruazioni attese durante l'assunzione delle compresse placebo gialle dello stesso blister, potrebbe essere iniziata una gravidanza. Contatti il medico prima di iniziare un nuovo blister.

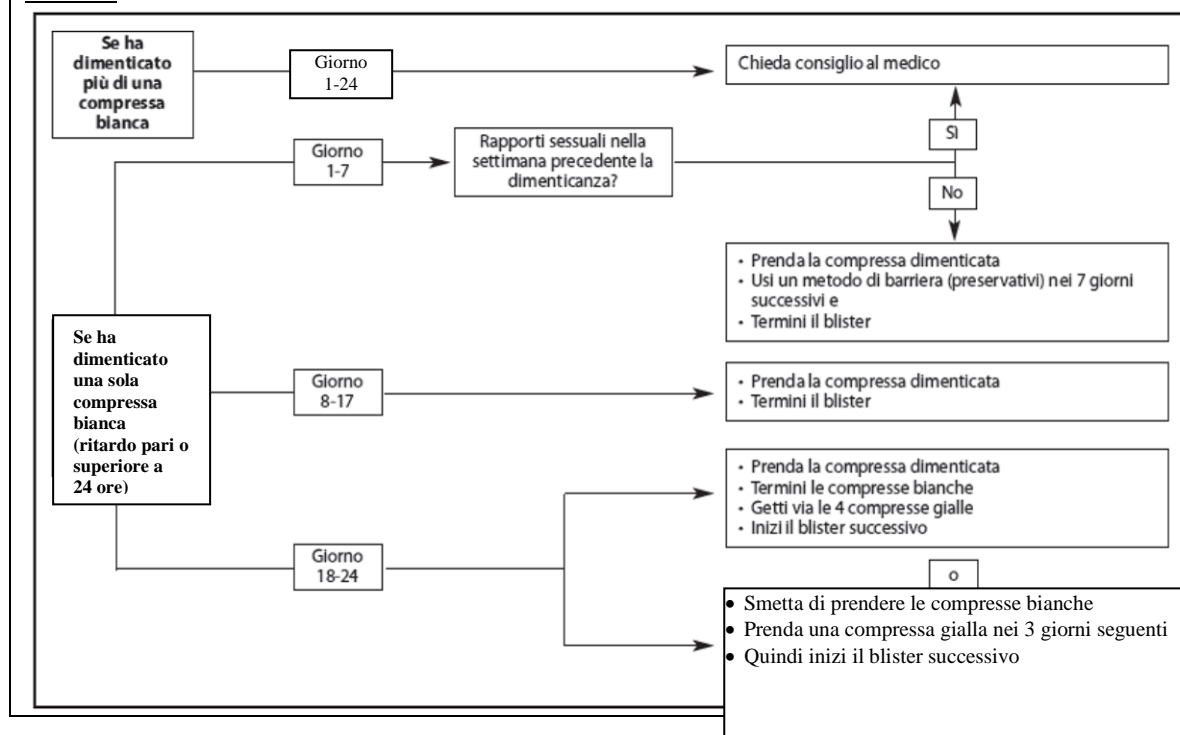
#### Dimenticanza di compresse placebo gialle

Le ultime 4 compresse gialle della quarta fila sono compresse placebo che non contengono principi attivi. Se ha dimenticato una di queste compresse, l'affidabilità di Zoely è preservata. Getti via la compressa o le compresse placebo gialle dimenticate e prenda le compresse successive all'ora abituale.

**Figura**



**Schema di assunzione: in caso di ritardo pari o superiore a 24 ore nell'assunzione delle compresse bianche**



**In caso di vomito o diarrea grave**

In caso di vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione di una compressa attiva bianca o di diarrea grave, è possibile che gli ingredienti attivi della compressa di Zoely non siano stati interamente assorbiti dall'organismo. La situazione è simile alla dimenticanza di una compressa attiva bianca. Dopo il vomito o la diarrea, deve prendere al più presto un'altra compressa attiva bianca da un blister di riserva. Se possibile, la prenda *entro 24 ore* dall'ora abituale in cui normalmente prende la pillola. Prenda la compressa successiva all'ora abituale. Se non è possibile o se sono già trascorse 24 ore o più, segua le indicazioni riportate nel paragrafo "Se dimentica di prendere Zoely". Se ha diarrea grave informi il medico.

Le ultime compresse gialle sono compresse placebo che non contengono principi attivi. In caso di vomito o di diarrea grave entro 3-4 ore dopo l'assunzione di una compressa gialla, l'affidabilità di Zoely è preservata.

### **Se desidera ritardare le mestruazioni**

Può ritardare le mestruazioni non prendendo le compresse placebo gialle e passando direttamente a un nuovo blister di Zoely. Mentre usa questo secondo blister può avere perdite di sangue lievi o simili alle mestruazioni. Nel caso desideri che inizino le mestruazioni mentre sta usando il secondo blister, smetta di prendere le compresse attive bianche e inizi a prendere le compresse placebo gialle. Una volta terminate le 4 compresse placebo gialle del secondo blister, inizi con il blister successivo (il terzo).

### **Se desidera modificare il giorno di inizio delle mestruazioni**

Se prende le compresse secondo le istruzioni, il ciclo mestruale inizierà nei giorni di assunzione del placebo. Se desidera modificare il giorno di inizio del ciclo, riduca il numero di giorni placebo, cioè dei giorni nei quali assume le compresse placebo gialle (ma non ne aumenti mai il numero, 4 giorni è il massimo). Ad esempio, se inizia a prendere le compresse placebo il venerdì e desidera invece iniziare il martedì (3 giorni prima), deve iniziare un nuovo blister 3 giorni prima del solito. È possibile che non abbia perdite di sangue in questa fase abbreviata di assunzione di compresse placebo gialle. Durante l'uso del blister successivo può avere perdite leggere (gocce o macchie di sangue) o perdite di sangue abbondanti mentre assume le compresse attive bianche.

*Se ha dubbi su come comportarsi, consulti il medico.*

### **Se ha perdite di sangue inattese**

Con tutte le pillole combinate, nei primi mesi possono manifestarsi perdite di sangue vaginali irregolari (perdite lievi o intense) tra le mestruazioni. È possibile che debba usare un assorbente igienico, ma continui a prendere normalmente le compresse. Le perdite di sangue vaginali irregolari cessano normalmente una volta che l'organismo si sia abituato alla pillola (in genere dopo 3 mesi). Se le perdite di sangue continuano, aumentano di intensità o ricominciano, contatti il medico.

### **Se non ha avuto le mestruazioni una o più volte**

Gli studi clinici condotti con Zoely hanno mostrato che occasionalmente le mestruazioni non compaiono dopo il giorno 24.

- Se ha preso correttamente tutte le compresse, non ha avuto vomito o diarrea grave e non ha preso altri medicinali, è altamente improbabile che sia iniziata una gravidanza. Continui a prendere normalmente Zoely. Vedere anche nel paragrafo 3 "In caso di vomito o diarrea grave" o nel paragrafo 2 "Altri medicinali e Zoely".
- Se **non** ha preso correttamente tutte le compresse o se le mestruazioni non si verificano due volte di seguito, potrebbe essere iniziata una gravidanza. Contatti immediatamente il medico. Non inizi il blister successivo di Zoely fintanto che il medico non abbia stabilito che non è in corso una gravidanza.

### **Se interrompe il trattamento con Zoely**

Può smettere di prendere Zoely in qualsiasi momento. Se non vuole una gravidanza, consulti il medico in merito ad altri metodi di controllo delle nascite.

Se interrompe il trattamento con Zoely perché desidera una gravidanza, si raccomanda di attendere che si verifichi una mestruazione naturale prima di tentare il concepimento. In questo modo sarà più facile determinare la data prevista del parto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, soprattutto se grave o persistente, o se nota un qualsiasi cambiamento delle sue condizioni di salute e crede che questo possa essere dovuto a Zoely, consulti il medico.

In tutte le donne che assumono contraccettivi ormonali combinati vi è un rischio aumentato di coaguli di sangue nelle vene (tromboembolia venosa (TEV)) o nelle arterie (tromboembolia arteriosa (TEA)). Per informazioni più dettagliate sui diversi rischi legati all'assunzione di contraccettivi ormonali combinati, vedere paragrafo 2, "Cosa deve sapere prima di usare Zoely".

I seguenti effetti indesiderati sono stati associati all'uso di Zoely:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- acne
- anomalie delle mestruazioni (ad es. mestruazioni assenti o irregolari)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- ridotto interesse per le attività sessuali, depressione/umore depresso, alterazioni dell'umore
- mal di testa o emicrania
- nausea
- mestruazioni abbondanti; dolore al seno; dolore pelvico (pancia)
- aumento di peso

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- aumento dell'appetito; ritenzione idrica (edema)
- vampate
- addome gonfio
- aumento della sudorazione; perdita dei capelli; prurito; pelle secca; pelle untuosa
- pesantezza agli arti
- mestruazioni regolari, ma scarse; aumento di volume del seno; nodulo al seno; produzione di latte in assenza di gravidanza; sindrome premestruale; dolore durante i rapporti sessuali; secchezza della vagina o della vulva; spasmo dell'utero
- irritabilità
- aumento degli enzimi del fegato

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- coaguli dannosi in una vena o in un'arteria, ad esempio:
  - in una gamba o in un piede (cioè TVP)
  - in un polmone (cioè EP)
  - attacco di cuore
  - ictus
  - mini-ictus o sintomi temporanei simili all'ictus, denominati attacchi ischemici transitori (*transient ischaemic attack*, TIA)
  - coaguli nel fegato, nello stomaco/intestino, nei reni o nell'occhio.

La probabilità che si formi un coagulo di sangue può essere maggiore se soffre di una qualsiasi altra condizione che aumenta il rischio (vedere paragrafo 2 per ulteriori informazioni sulle condizioni che aumentano il rischio di coaguli e sui sintomi dovuti a un coagulo.)

- diminuzione dell'appetito
- interesse aumentato per le attività sessuali
- disturbi dell'attenzione
- occhi secchi; intolleranza alle lenti a contatto
- bocca secca
- macchie pigmentate di colore giallo-marrone, soprattutto sul viso; eccessiva crescita dei capelli
- odore vaginale; fastidio a carico della vagina o della vulva
- fame
- malattia della colecisti

Nelle donne che utilizzavano Zoely sono state segnalate reazioni allergiche (di ipersensibilità), ma la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Ulteriori informazioni sui possibili effetti indesiderati a carico delle mestruazioni (ad es. mestruazioni assenti o irregolari) durante l'uso di Zoely sono riportate nel paragrafo 3 "Quando e come prendere le compresse", "Se ha perdite di sangue inattese" e "Se non ha avuto le mestruazioni una o più volte".

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Zoely**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Le pillole combinate (incluse le compresse di Zoely) che non servono più non devono essere gettate nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Gli eccipienti ad attività ormonale contenuti nella compressa possono avere effetti nocivi se raggiungono l'ambiente acquatico. Restituisca le compresse alla farmacia o le elimini diversamente in condizioni di sicurezza in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Zoely**

- I principi attivi sono: nomegestrolo acetato ed estradiolo  
Comprese attive bianche rivestite con film: ogni compressa contiene 2,5 mg di nomegestrolo acetato e 1,5 mg di estradiolo (come emiidrato).  
Comprese placebo gialle rivestite con film: la compressa non contiene principi attivi.
- Gli altri componenti sono:  
Nucleo della compressa (compresse attive bianche rivestite con film e compresse placebo gialle rivestite con film):  
Lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 "Zoely contiene lattosio"), cellulosa microcristallina (E460), crospovidone (E1201), talco (E553b), magnesio stearato (E572) e silice anidra colloidale  
Rivestimento delle compresse (compresse attive bianche rivestite con film):  
Poli(vinil alcool) (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350 e talco (E553b)  
Rivestimento delle compresse (compresse placebo gialle rivestite con film):  
Poli(vinil alcool) (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350, talco (E553b), ferro ossido giallo (E172) e ferro ossido nero (E172)

### **Descrizione dell'aspetto di Zoely e contenuto della confezione**

Le compresse attive rivestite con film (compresse) sono bianche e rotonde. Su entrambi i lati è impressa la scritta "ne".

Le compresse placebo rivestite con film sono gialle e rotonde. Su entrambi i lati è impressa la scritta "p".

Zoely è disponibile in blister da 28 compresse rivestite con film (24 attive bianche compresse rivestite con film e 4 compresse placebo gialle rivestite con film) confezionati in una scatola. Confezioni: 28, 84, 168 e 364 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

*Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio*

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

*Produttore*

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

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

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Paesi Bassi

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Actavis EAD  
Tel: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500

**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

**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**

Specifar ABEE, Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 5401500

**Malta**

Merck Sharp & 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  
clic@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.