

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zoely 2,5 mg/1,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бяла активна филмирана таблетка съдържа 2,5 mg номегестролов ацетат (norgestrol acetate) и 1,5 mg естрадиол (estradiol) (като хемихидрат).

Жълти плацебо филмирани таблетки: всяка жълта плацебо таблетка не съдържа активни вещества.

Помощни вещества с известно действие

Всяка бяла активна таблетка съдържа 57,7 mg лактоза монохидрат.

Всяка жълта плацебо съдържа 61,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Активната таблетка е бяла, кръгла и маркирана с надпис „ne“ от двете страни.

Плацебо таблетката е жълта, кръгла и маркирана с надпис „p“ от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перорална контрацепция

Решението да се предпише Zoely трябва да се вземе след като се преценят настоящите рискови фактори при всяка отделна жена, в частност свързаните с венозна тромбоемболия (ВТЕ), както и как рискът от ВТЕ при употреба на Zoely се съотнася с риска при употреба на други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

В продължение на 28 последователни дни трябва да се приема по една таблетка дневно. Всяка опаковка започва с 24 бели активни таблетки, последвани от 4 жълти плацебо таблетки.

Приемът на таблетките от следващата опаковка започва веднага след завършване на предишната опаковка, без прекъсване на дневния прием на таблетки и независимо от липсата или наличието на кървене поради прекъсване на приема. Кървенето при прекъсване обикновено започва 2-3 дни след прием на последната бяла таблетка и може да не е приключило преди започването на следващата опаковка. Вижте „Контрол на цикъла“ в точка 4.4.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Макар да не са налични данни за пациенти с бъбречно увреждане, малко вероятно е бъбречното увреждане да повлияе елиминирането на номегестролов ацетат и естрадиол.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност. Тъй като

метаболизмът на стероидните хормони може да е нарушен при пациенти с тежко чернодробно заболяване, употребата на Zoely при тези жени не е показана, преди показателите за чернодробната функция да са се възстановили (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността не са установени при момичета на възраст под 18 години. Употребата на Zoely не е подходяща при деца и момичета преди първия менструален цикъл.

Начин на приложение

Перорално приложение

Как се приема Zoely

Таблетките трябва да се приемат всеки ден, приблизително по едно и също време, без значение от приема на храна. Таблетките трябва да се приемат с малко вода, ако е необходимо, и в реда посочен върху блистера. Предоставени са стикери със 7-те дни от седмицата. Жената трябва да избере стикера с деня, в който започва приема на таблетките и да го залепи върху блистера.

Как да започнете приема на Zoely

Без предходен прием на хормонален контрацептив (през последния месец)

Приемът на таблетките трябва да започне през първия ден от менструалния цикъл на жената (т.е. първия ден от менструалното кървене). В този случай не са необходими допълнителни мерки за контрацепция.

Преминаване от КХК (комбиниран перорален контрацептив (КПК), вагинален пръстен или трансдермален пластир)

За предпочитане е жената да започне приема на Zoely на следващия ден след приема на последната активна таблетка (последната таблетка, съдържаща активни вещества) от нейния предишен КПК или най-късно в деня след периода без прием на таблетки, или периода на прием на плацебо таблетки от нейния предишен КПК. В случай на използване на вагинален пръстен или трансдермален пластир, за предпочитане е жената да започне приема на Zoely в деня на отстраняването му или най-късно в деня за следващото приложение.

Преминаване от метод само с прогестаген (минитаблетка, имплантат, инжекционен контрацептив) или хормон-освобождаваща вътрематочна система (ВМС)

Жената може да премине от минитаблетка във всеки един ден, като приемът на Zoely трябва да започне на следващия ден. Отстраняването на имплантат или ВМС може да стане във всеки един ден, като приемът на Zoely трябва да започне в деня след отстраняването му. При преминаване от инжекционен контрацептив, приемът на Zoely трябва да започне в деня, в който би трябвало да се инжектира контрацептивът. Във всички случаи жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнително и бариерен контрацептивен метод, докато не измине 7-дневния непрекъснат прием на бели активни таблетки.

След аборт в първи триместър на бременността

Приемът на таблетките може да започне веднага. Когато това стане, не са необходими допълнителни контрацептивни мерки.

След раждане или аборт във втория триместър на бременността

Жената трябва да бъде посъветвана да започва приема на таблетките на 21-ия до 28-ия ден след раждане или аборт във втория триместър. Когато започне по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнително и бариерен контрацептивен метод, докато не измине 7-дневният непрекъснат прием на бели активни таблетки. Ако обаче вече е бил осъществен полов контакт, трябва да бъде изключена евентуална бременност, преди жената да започне приема на КПК, или да изчака първото менструално кървене. За кърмещи жени вижте точка 4.6.

Пропуснат прием на таблетки

Следният съвет се отнася само за пропуснати активни бели таблетки:

Ако жената е закъсняла с по-малко от 24 часа с приема на която и да е активна таблетка, контрацептивната защита не е намалена. Жената трябва да приеме таблетката веднага щом си спомни и да продължи със следващите таблетки в обичайното време.

Ако жената е закъсняла с 24 часа или повече с приема на която и да е активна таблетка, контрацептивната защита може да е намалена. При пропуснат прием на таблетки, трябва да се спазват следните две основни правила:

- За постигане на адекватно потискане на хипоталамо-хипофизарно-овариалната ос е необходим 7-дневен непрекъснат прием на бели активни таблетки.
- Колкото повече бели активни таблетки са пропуснати и колкото по-близо са те до четирите жълти плацебо таблетки, толкова по-голям е рискът от забременяване.

Ден 1-7

Жената трябва да приеме последната пропусната бяла таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това тя продължава да приема таблетките в обичайното време. В допълнение, тя трябва да използва бариерен контрацептивен метод, като например презерватив, докато не приключи 7-дневен непрекъснат прием на бели таблетки. Ако през предшестващите 7 дни е осъществен полов контакт, трябва да се обмисли възможността за настъпила бременност.

Ден 8-17

Жената трябва да приеме последната пропусната бяла таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това тя продължава да приема таблетките в обичайното време. При условие, че жената е приемала таблетките си правилно в 7-те дни, предшестващи първата пропусната таблетка, няма нужда да се използват допълнителни контрацептивни предпазни мерки. Все пак, ако е пропуснала повече от 1 таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителни предпазни мерки докато не приключи 7-дневен непрекъснат прием на бели таблетки.

Ден 18-24

Рискът от намаляване на надеждността е възможен поради приближаващата фаза на жълтите плацебо таблетки. Въпреки това, намаляването на контрацептивната защита може да бъде предотвратено чрез адаптиране на схемата на прием. При придържане към един от следните два варианта, няма нужда от използване на допълнителни контрацептивни предпазни мерки, при условие че през 7-те дни, предшестващи първата пропусната таблетка, жената е приемала всички таблетки правилно. Ако случаят не е такъв, жената трябва да се придържа към първия от тези два варианта и също да използва допълнителни предпазни мерки през следващите 7 дни.

1. Жената трябва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това тя продължава да приема таблетките в обичайното време докато активните таблетки свършат. 4-те плацебо таблетки от последния ред трябва да се изхвърлят. Веднага трябва да се започне следваща опаковка. Малко вероятно е жената да получи кървене поради прекъсване на приема преди края на активните таблетки от втората опаковка, но в дните на прием на таблетките може да получи зацапване или пробивно кървене.
2. Жената може също да бъде посъветвана да прекрати приема на активните таблетки от настоящата опаковка. След това тя трябва да приема плацебо таблетките от последния ред в продължение на максимум 3 дни, така че общият брой на плацебо таблетките плюс пропуснатите бели активни таблетки да не надвишава 4 и после да продължи със следващата опаковка.

Ако жената е пропуснала таблетки и след това по време на приема на плацебо таблетките не

се появи кървене поради прекъсване на приема, трябва да се обмисли вероятността от забременяване.

Моля, имайте предвид: ако жената не е сигурна за броя или цвета на пропуснатите таблетки и кой вариант да следва, трябва да използва бариерен контрацептивен метод докато не приключи 7-дневен непрекъснат прием на бели таблетки.

Следният съвет се отнася само за пропуснати жълти плацебо таблетки

Контрацептивната защита не е намалена. Жълтите таблетки от последния (четвърти) ред на блистера могат да бъдат пропускани. Въпреки това пропуснатата таблетка трябва да бъде изхвърлена, за да се избегне неволното удължаване на фазата на прием на плацебо таблетки.

Съвет в случай на стомашно-чревни нарушения

В случай на тежки стомашно-чревни нарушения (напр. повръщане или диария), абсорбцията на активните вещества може да не е пълна и трябва да се вземат допълнителни мерки за контрацепция.

При повръщане в рамките на 3-4 часа след прием на бяла таблетка, таблетката трябва да се счита за пропусната и нова таблетка трябва да се приеме веднага щом това е възможно. Ако е възможно, новата таблетка трябва да се приеме в рамките на 24 часа от обичайното време за прием на таблетки. Следващата таблетка трябва да се приеме в обичайното време. Ако са изминали 24 часа или повече от приема на последната таблетка, трябва да се следват съветите при пропускане на таблетки, изброени в точка 4.2 „Пропуснат прием на таблетки“, ако е приложимо. Ако жената не желае да променя нормалната си схема на прием на таблетките, тя трябва да вземе необходимата допълнителна бяла таблетка/таблетки от друга опаковка.

Как да се измести или да се отложи менструация

За да отложи менструация, жената трябва да продължи с приема на таблетките от друг блистер Zoely, без да приема жълтите плацебо таблетки от настоящата опаковка. Отлагането може да продължи толкова колкото е желанието на жената, докато свършат белите активни таблетки от втората опаковка. Обичайният прием на Zoely може да продължи след като бъдат приети жълтите плацебо таблетки от втората опаковка. През това време жената може да получи пробивно кървене или зацапване.

За да измести менструацията си в друг ден от седмицата, различен от този, с който е свикнала при настоящата си схема, жената може да бъде посъветвана да съкрати предстоящата фаза на прием на жълти плацебо таблетки с максимум 4 дни. Колкото по-кратък е интервалът, толкова по-голям е рискът тя да не получи кървене поради прекъсване на приема, а да се появи внезапно кървене и зацапване по време на приема на следващата опаковка (точно като при отлагане на менструацията).

4.3 Противопоказания

КХК не трябва да се използват при следните състояния. Ако някое от състоянията възникне за първи път по време на употребата на Zoely, приемът на лекарствения продукт трябва незабавно да бъде преустановен:

- Наличие на или риск за венозна тромбоемболия (ВТЕ)
 - венозна тромбоемболия – настояща ВТЕ (с прием на антикоагуланти) или анамнеза за ВТЕ (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])
 - известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоемболия, като например резистентност към активирания протеин С (АПС) (включително фактор V- Leiden), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S.
 - голяма операция с продължително обездвижване (вж. точка 4.4).

- висок риск за венозна тромбоемболия, дължащ се на множество рискови фактори (вж. точка 4.4).
- Наличие на или риск за артериална тромбоемболия (АТЕ)
 - артериална тромбоемболия – настояща АТЕ, анамнеза за АТЕ (напр. миокарден инфаркт) или продромално състояние (напр. стенокардия).
 - мозъчно-съдова болест – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА).
 - известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като например хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант).
 - анамнеза за мигрена с огнищни неврологични симптоми.
 - висок риск за артериална тромбоемболия, дължащ се на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на един сериозен рисков фактор, като:
 - захарен диабет със съдови симптоми;
 - тежка хипертония;
 - тежка дислипипотеинемия.
- Панкреатит или анамнеза за такъв, ако е свързан с тежка хипертриглицеридемия.
- Наличие на или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, при което стойностите на чернодробните функционални показатели не са се нормализирали.
- Наличие на или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Установени или суспектни хормоно-зависими злокачествени заболявания (напр. на половите органи или гърдите).
- Менингиом или анамнеза за менингиом
- Вагинално кървене с неясен произход.
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако някое от посочените по-долу състояния или рискови фактори е налице, с жената трябва да се обсъди дали употребата на Zoely е подходяща.

В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се консултира със своя лекар дали употребата на Zoely трябва да бъде преустановена. Всички представени по-долу данни се основават на епидемиологични данни, събрани за КХК, съдържащи етинилестрадиол, и важат за Zoely.

Риск за венозна тромбоемболия (ВТЕ)

- Употребата на който и да е комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК. **Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са с най-нисък риск от ВТЕ. При Zoely може да има риск от ВТЕ в същия диапазон, в който се наблюдава при КХК, съдържащи левоноргестрел. Решението за употреба на който и да е продукт, различен от тези, за които е известно, че са с по-нисък риск за ВТЕ, трябва да се вземе само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска за ВТЕ при употреба на КХК, как настоящите рискови фактори при нея повлияват този риск и че рискът от развитие на ВТЕ е най-висок през първата година на употреба. Съществуват също някои доказателства, че рискът се повишава, когато употребата на КХК се възобнови след прекъсване от 4 седмици или повече.**
- При жени, които не употребяват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. При всяка отделна жена, обаче, рискът може да е далеч по-висок, в зависимост от съпътстващите рискови фактори при нея (вж. по-долу).
- Епидемиологични проучвания при жени, приемащи нискодозирани КХК

(< 50 микрограма етинилестрадиол), показват, че между 6 и 12 от 10 000 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година.

- Изчислено е, че на 10 000 жени, които приемат КХК, съдържащ левоноргестрел, около 6¹¹ жени ще развият ВТЕ в рамките на една година.
- Броят ВТЕ за година, при употребата на ниски дози КХК, е по-малък от очаквания при жени по време на бременност или в периода след раждане.
- ВТЕ може да бъде фатална в 1-2 % от случаите.
- Изключително рядко се съобщава за възникване на тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии при жени, приемащи КХК.

Рискови фактори за ВТЕ

При жени, употребяващи КХК, рискът от венозни тромбоемболични усложнения може значително да се повиши, ако са налице допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вж. таблицата).

Zoely е противопоказан, ако жената има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоемболия (вж. точка 4.3). Ако жената има повече от един рисков фактор, е възможно повишаването на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните рискови фактори – в този случай трябва да се вземе предвид общият риск от ВТЕ при нея. В случай, че съотношението полза-риск се счита за отрицателно, не трябва да се предписва КХК (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за ВТЕ

Рисков фактор	Коментар
Затлъстяване (индекс на телесната маса [ИТМ] над 30 kg/m ²)	Рискът значително нараства с нарастването на ИТМ. Особено важно е да се прецени дали са налице и други рискови фактори.
Продължително обездвижване, голяма операция, каквато и да било операция на краката или таза, неврологична операция или голяма травма Забележка: Временно обездвижване, включително полет със самолет > 4 часа, може също да бъде рисков фактор, особено при жени с други рискови фактори.	В тези ситуации е препоръчително употребата на лекарствения продукт да се преустанови (в случай на планирана операция - поне 4 седмици по-рано) и да не се възобновява поне две седмици след пълно раздвижване. За да се предотврати нежелана бременност е необходимо да се приложи друг контрацептивен метод. Ако употребата на Zoely не е преустановена предварително, трябва да се назначи анти тромбозно лечение.
Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия при брат или сестра, или родители, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години)	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена за консултация със специалист, преди да се вземе решение за употреба на каквито и да било КХК.

¹ Средно 5-7 на 10 000 жена-години базирано на относителния риск от употребата на КХК, съдържащи левоноргестрел, спрямо приблизително 2,3 до 3,6 при лицата, които не употребяват КХК

Други заболявания, свързани с ВТЕ	Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия.
Напредваща възраст	Особено над 35 години

- Липсва консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит при възникването или прогресията на венозна тромбоза.
- Трябва да се вземе предвид повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено в 6-седмичния послеродов период (за информация относно „Бременност и кърмене“ вж. точка 4.6).

Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)

В случай на симптоми жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) може да включват:

- едностранен оток на крак и/или стъпало, или по хода на вена на крака;
- болка или чувствителност в крака, която може да се почувства само в изправено положение или при ходене;
- затопляне в засегнатия крак, зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) може да включват:

- внезапен пристъп на необясним задух или учестенодишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптоз;
- остра болка в гръдния кош;
- силна замаяност или световъртеж;
- учестен или неправилен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) са неспецифични и може да бъдат неправилно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Други признаци на съдова оклузия може да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайника.

Ако оклузията се прояви в окото, симптомите може да варират от неboleзнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрението. Понякога загубата на зрение може да възникне почти незабавно.

Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)

Епидемиологични проучвания свързват употребата на КХК с повишен риск от артериална тромбоемболия (миокарден инфаркт) или мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични инциденти могат да бъдат фатални.

Рискови фактори за АТЕ

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при употреба на КХК се повишава при жени с рискови фактори (вж. таблицата). Употребата на Zoely е противопоказана, ако жената има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако жената има повече от един рисков фактор, възможно е повишаването на риска да надвишава сумата от индивидуалните фактори – в този случай трябва да се вземе предвид общият риск при нея. Ако съотношението полза-риск се счита за отрицателно, не трябва да се предписва КХК (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	Коментар
Напредваща възраст	Особено над 35 години
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат посъветвани да не пушат, ако желаят да приемат КХК. На жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва да бъде сериозно препоръчано да прилагат друг контрацептивен метод.
Хипертония	
Затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m ²)	Рискът значително нараства с нарастването на ИТМ. Особено важно е при жени с допълнителни рискови фактори.
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат или сестра, или родители, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години)	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена за консултация със специалист, преди да се вземе решение за употреба на някакъв КХК.
Мигрена	Повишаване на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи при употреба на КХК (което може да е продромално състояние след мозъчно-съдов инцидент) може да бъде причина за незабавно преустановяване на приема.
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, заболяване на сърдечната клапа и предсърдно мъждене, дислиппротеинемия и системен лупус еритематозес

Симптоми на АТЕ

В случай на симптоми жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент може да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръка или крак, особено в едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране на речта;
- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, силно или продължително главоболие с неустановена причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми може да означават, че става дума за преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на миокарден инфаркт може да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, пренасящ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;

- прекомерна слабост, тревожност или задух;
- учестен или неправилен сърдечен ритъм.

Тумори

- В някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от развитие на рак на маточната шийка при жени, употребяващи продължително време КПК (> 5 години), но продължава да съществува спор относно степента, до която тези данни могат да се дължат на влияние на сексуалното поведение и други фактори, като например човешкия папилома вирус (HPV). Липсват епидемиологични данни относно риска от развитие на рак на маточната шийка при жени, употребяващи Zoely.
- При употребата на високодозирани КПК (50 микрограма етинилестрадиол) намалява рискът от развитие на рак на ендометриума и яйчниците. Все още не е потвърдено дали това важи и за КПК, съдържащи 17β-естрадиол.
- Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има леко повишен относителен риск ($RR = 1,24$) за диагностициране на рак на гърдата при жени, които в момента приемат КПК. Повишеният риск изчезва постепенно за период от 10 години след преустановяване на употребата на КПК. Тъй като ракът на гърдата е рядко срещан при жени под 40-годишна възраст, повишеният брой на случаите на диагностициран рак на гърдата при жени, които употребяват или доскоро са употребявали КПК, е малък спрямо цялостния риск от рак на гърдата. Ракът на гърдата, диагностициран при жени, които никога не са употребявали КПК, е в по-напреднал стадий, отколкото при тези, които някога са употребявали КПК. Наблюдаваният модел на повишен риск може да се дължи на по-ранното диагностициране при жените, употребяващи КПК, биологичните ефекти на КПК или на комбинация от двете.
- При жени, употребяващи КПК, много рядко се съобщава за случаи на доброкачествени тумори на черния дроб, а още по-рядко за злокачествени чернодробни тумори. В отделни случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. Следователно, при поява на остра болка в корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминален кръвоизлив при жени, приемащи КПК, в диференциалната диагноза трябва да се има предвид и чернодробен тумор.

Менингиом

Съобщава се за поява на менингиоми (единичен или множествен) във връзка с употребата на номегестролов ацетат, предимно във високи дози и при продължителна употреба (няколко години). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на менингиом съгласно клиничната практика. Ако пациент е диагностициран с менингиом, всяко лечение, включващо номегестролов ацетат трябва да се спре като предпазна мярка.

Съществуват данни, че рискът от менингиом може да се намали след прекратяване на лечението с номегестролов ацетат.

Хепатит С

- По време на клинични изпитвания с комбинирана схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със и без рибавирин за лечение на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) се наблюдават значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като КХК. Освен това, и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, са наблюдавани повишени нива на АЛАТ при жени, които употребяват лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК.
- При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не приемат никакви естрогени; въпреки това, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на следните

комбинирани терапевтични схеми: омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир. Вижте точка 4.5.

Други състояния

- При жени с хипертриглицеридемия или фамилна обремененост за това, съществува повишен риск от поява на панкреатит при употреба на КПК.
- Въпреки че при голяма част от жените, употребяващи КПК, се съобщава за леко повишаване на кръвното налягане, случаите с клинично значимо повишаване са редки. Не е доказана връзка между употребата на КПК и клинична хипертония. Ако се развие трайна, клинично значима хипертония по време на употребата на КПК, тогава правилният подход от страна на лекаря ще бъде да прекрати приема на таблетките и да лекува хипертонията. Когато е уместно, употребата на КПК може да се възобнови, ако се достигнат нормални стойности на кръвното налягане чрез прилагане на антихипертензивна терапия. Докладвани са случаи на поява или влошаване на следните състояния както по време на бременност, така и при употреба на КПК, но няма убедителни данни за връзка с употребата на КПК: жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестаза; образуване на камъни в жлъчката; порфирия; системен лупус еритематозес; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Sydenham; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.
- Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиоедем или да влошат неговите симптоми.
- Остри или хронични смущения на чернодробната функция може да наложат прекратяване на употребата на КПК, докато чернодробните функционални показатели се възстановят до нормата. Повторната поява на холестатична жълтеница, проявила се първо по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони, изискват прекратяване на приема на КПК.
- Макар че КПК могат да окажат влияние върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма данни за необходимост от коригиране на терапевтичния режим при диабетици, приемащи нискодозирани КПК (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). Все пак жените с диабет трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на приема на КПК, особено през първите месеци от приема.
- Развитие на болест на Crohn, улцерозен колит и влошаване на депресия се свързват с употребата на КПК.
- Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма гравидарум. Жени с предиспозиция за развитие на хлоазма трябва да избягват излагане на слънце или ултравиолетово лъчение, докато приемат КПК.
- Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

Медицински преглед/консултация

Преди назначаване или възобновяване на приема на Zoely трябва да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и да се изключи бременност. Необходимо е да се измери кръвно налягане и да се направи физикален преглед с оглед на противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията относно венозните и артериалните тромбози, включително риска при употребата на Zoely в сравнение с риска при употребата на други КХК, симптомите за ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се направи в случай на подозирана тромбоза.

Жената трябва да бъде инструктирана също така да прочете внимателно листовката за потребителя и да следва съветите в нея. Честотата и естеството на прегледите трябва да се базират на установените практически ръководства и да се адаптират индивидуално за всяка

жена.

Жените трябва да бъдат предупредени, че хормоналните контрацептиви не предпазват от инфекции с човешки имунодефицитен вирус (HIV) (които могат да предизвикат синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)) и от други болести, предавани по полов път.

Намалена ефикасност

Ефикасността на КПК може да бъде намалена, напр. в случай на пропуснати таблетки (вж. точка 4.2), стомашно-чревни нарушения при прием на активните таблетки (вж. точка 4.2) или при съпътстваща употреба с други лекарствени продукти, които намаляват плазмените концентрации на номегестролов ацетат и/или естрадиол (вж. точка 4.5).

Контрол на цикъла

При всички КПК може да се появи нередовно кръвотечение (зацапване или пробивно кървене), особено през първите месеци от приема. Ето защо оценката на каквото и да е нередовно кръвотечение има смисъл само след адаптационен период от около 3 цикъла. Процентът жени, приемащи Zoely, с кървене между циклите след този адаптационен период, варира от 15 до 20 %.

Ако менструалното кървене остане нередовно или стане такова, след като преди това е било редовно, трябва да се търсят нехормонални причини и да се вземат адекватни диагностични мерки, за да се изключи злокачествено заболяване или бременност. Тези мерки може да включват и кюретаж.

Продължителността на кървене при прекъсване на приема при жени, приемащи Zoely, е средно 3-4 дни. Жените, приемащи Zoely, може да нямат кървене при прекъсване на приема, макар да не са бременни. По време на клинични изпитвания, липсата на кървене при прекъсване на приема от 1-и до 12-и цикъл варира от 18 % до 32 %. В такива случаи липсата на кървене поради прекъсване на приема не е свързана с по-висока честота на пробивно менструално кървене/зацапване през последващите цикли. 4,6 % от жените не са имали кървене при прекъсване по време на първите три цикъла на употреба и случаите на липса на кървене при прекъсване в следващите цикли на употреба са повече в тази подгрупа, вариращи от 76 % до 87 % от жените. При 28 % от жените липсва кървене при прекъсване на приема в поне един от циклите 2, 3 и 4, свързана с повече случаи на липса на кървене при прекъсване на приема в следващите цикли на употреба, вариращи от 51 % до 62 %.

Ако липсва кървене при прекъсване на приема, макар Zoely да е приеман в съответствие с изброените в точка 4.2 указания, вероятността жената да е бременна е малка. Все пак, ако Zoely не е приеман според указанията или е пропуснато кървене поради прекъсване на приема два пъти последователно, преди да продължи приемът на Zoely, трябва да се изключи бременност.

Педиатрична популация

Не е известно дали количеството естрадиол в Zoely е достатъчно, за да се поддържат необходимите нива на естрадиол при девойки, особено за натрупване на костна маса (вж. точка 5.2).

Лабораторни изследвания

Употребата на хормонални контрацептиви може да повлияе резултатите от някои лабораторни изследвания, включително биохимичните показатели за функцията на черния дроб, щитовидната жлеза, надбъбречните жлези и бъбреците, плазмените нива на протеини (транспортни), например кортикостероид свързващ глобулин и липидни/липопротеинови фракции, показатели за въглехидратния метаболизъм и показатели за коагулацията и фибринолизата. Като цяло промените остават в нормални лабораторни граници.

Помощни вещества

Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия

Забележка: Лекарствената информация на съпътстващо приеманите лекарствени продукти трябва да се вземе предвид, за да се установят възможни взаимодействия.

Влияние на други лекарствени продукти върху Zoely

Взаимодействията между пероралните контрацептиви и лекарствените продукти, които са ензимни индуктори, могат да доведат до пробивно кървене и/или до неефективност на контрацептива.

Чернодробен метаболизъм: взаимодействия могат да възникнат с вещества, които индуцират CYP450 ензимите, което води до понижени концентрации на половите хормони и до намалена

ефективност на комбинираните перорални контрацептиви, включително Zoely. Тези вещества представляват основно антиконвулсанти (напр. карбамазепин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин, фелбамат); антиинфекциозни лекарства (напр. рифампицин, рифабутин, гризеофулвин); жълт кантарион; бозентан и HIV протеазни инхибитори или протеазни инхибитори на вирусен хепатит С (HCV) (напр. ритонавир, боцепревир, телапревир) и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц).

Ензимната индукция може да настъпи няколко дни след началото на лечението. Максимална ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След прекратяване на лечението ензимната индукция може да продължи около 28 дни.

Необходимо е да се използва също бариерен метод за контрацепция по време на съпътстващата употреба на ензимен индуктор, както и за период от 28 дни след спирането му. В случай на дългосрочно лечение с индуктори на чернодробните ензими трябва да се обмисли използването на друг метод за контрацепция.

Ако съпътстващото приложение на лекарствен продукт продължава след като активните таблетки в настоящия блистер са свършили, приемът от следващия блистер трябва да започне веднага, без обичайния интервал с плацебо таблетки.

Съпътстващото приложение на мощни (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин) или умерени (напр. флуконазол, дилтиазем, еритромицин) CYP3A4 инхибитори може да повиши серумните концентрации на естрогени или прогестогени.

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на Zoely, но са проведени две проучвания с рифампицин и кетоконазол съответно, в по-висока дозова комбинация на номегестролов ацетат и естрадиол (номегестролов ацетат 3,75 mg + 1,5 mg естрадиол) при постменопаузални жени. Съпътстващата употреба с рифампицин води до понижаване на $AUC_{0-\infty}$ на номегестролов ацетат с 95 % и повишаване на $AUC_{0-12\text{ч}}$ на естрадиол с 25 %. Съпътстващата употреба с кетоконазол (200 mg еднократна доза) не повлиява метаболизма на естрадиол, като се наблюдават повишаване на пиковата концентрация (85 %) и увеличаване на $AUC_{0-\infty}$ (115 %) на номегестролов ацетат, които не са клинично значими. Очаква се сходни заключения да могат да се направят и при жени с детероден потенциал.

Влияние на Zoely върху други лекарствени продукти

Контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол, могат да намалят концентрациите на ламотрижин с приблизително 50 %. Необходимо е да се подхожда с повишено внимание особено при въвеждането на комбинирани контрацептиви, дори такива, съдържащи естрадиол, при жени, добре стабилизирани при лечение с ламотрижин.

Други взаимодействия

Директно действащи антивирусни средства (ДДАС) и лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като КХК

По време на клинични изпитвания с комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавиринза лечение на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) се наблюдават значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като КХК. Освен това, и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, са наблюдавани повишени нива на АЛАТ при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като КХК.

Директно действащи антивирусни средства (ДДАС) и лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол

При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не използват никакви естрогени; все пак, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при съпътстващото приложение на следните комбинирани терапевтични схеми: омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Zoely не е показан по време на бременност.

Ако настъпи бременност по време на прием на Zoely, приемът трябва да бъде преустановен. Повечето епидемиологични проучвания не показват нито повишен риск от вродени аномалии при кърмачета, родени от жени, които са приемали етинилестрадиол-съдържащи КПК преди бременността, нито тератогенен ефект при прием по невнимание на етинилестрадиол-съдържащи КПК в ранните етапи на бременността.

Клиничните данни от ограничен брой експонирани бременности не показват нежелани ефекти на Zoely върху плода или новороденото.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност на комбинацията номегестролов ацетат/естрадиол (вж. предклиничните данни за безопасност в точка 5.3).

Повишеният риск от ВТЕ по време на следродовия период трябва да се има предвид при възобновяване на приема на Zoely (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

Малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити могат да се екскретират в кърмата, но няма данни, че това може да се отрази неблагоприятно върху здравето на кърмачето.

КПК може да повлияят кърменето, тъй като те може да намалят количеството и да променят

състава на кърмата. Ето защо не се препоръчва приемът на КПК, докато майката не спре да кърми, а на жените, желаещи да кърмят, трябва да се предложи алтернативен метод за контрацепция.

Фертилитет

Zoely е показан за предпазване от бременност. За информация по отношение на фертилитета вижте точка 5.1.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zoely не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните от шест многоцентрови клинични изпитвания с продължителност до 1 година са използвани за оценка на безопасността на Zoely. В тях са включени общо 3 434 жени на възраст от 18 до 50 години с 33 828 пълни цикъла.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при тези клинични изпитвания са били акне (15,4%) и нередовно кървене поради прекъсване на приема (9,8%).

При употребата на КХК е наблюдаван повишен риск от венозна и артериална тромбоемболия, причиняваща сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4)

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които е възможно да са свързани с приема на Zoely и които са съобщени в клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба, са изброени в таблицата по-долу.

Всички нежелани лекарствени реакции са изброени съгласно MedRA според системно-органен клас и са подредени в групи по честота, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Таблица: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция по MedDRA ¹			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето			повишен апетит, задържане на течности	понижен апетит
Психични нарушения		понижено либидо, депресия/депресивно настроение, променливо настроение		повишено либидо
Нарушения на нервната система		главоболие, мигрена		мозъчно-съдов инцидент, преходна исхемична атака, нарушено внимание

Нарушения на очите				непоносимост към контактни лещи, сухота в очите
Съдови нарушения			топли вълни	венозна тромбоемболия
Стомашно-чревни нарушения		гадене	абдоминална дистензия	сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения				холелитиаза, холецистит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	акне		хиперхидроза, алоpecia, пруритус, суха кожа, себорея	хлоазма, хипертрихоза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			чувство на тежест	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	абнормно кървене поради прекъсване на приема	метрорагия, менорагия, болка в гърдите, болка в таза	хипоменорея, подуване на гърдите, галакторея, спазми на матката, пременструален синдром, образуване в гърдата, диспареуния, вулво-вагинална сухота	вагинална миризма, вулво-вагинален дискомфорт
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			раздразнимост, отоци	глад
Изследвания		повишаване на теллото	повишаване на чернодробните ензими	

¹Използван е най-подходящият термин по MedDRA за описване на определена нежелана реакция. Синонимите или свързаните състояния не са изброени, но също трябва да се вземат под внимание.

В допълнение към нежеланите реакции, изброени по-горе, при употреба на Zoely се съобщава за реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота).

Описание на избрани нежелани реакции

При жени, приемащи КХК, се наблюдава повишен риск от артериални и венозни тромбозни и тромбоемболични събития, включително миокарден инфаркт, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, които са разгледани подробно в точка 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в**

Приложение V.

4.9 Предоизиране

При жени са прилагани многократни дози, до 5 пъти над дневната доза на Zoely и еднократни дози до 40 пъти над дневната доза само на номегестролов ацетат, без да е засегнат профилът на безопасност. Въз основа на общия опит с комбинирани перорални контрацептиви може да се очакват следните симптоми: гадене, повръщане, при млади момичета – леко вагинално кървене. Няма антидоти и последващото лечение трябва да е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на половата система, прогестагени и естрогени, фиксирани комбинации, АТС код: G03AA14

Механизъм на действие

Номегестроловият ацетат е високо селективен прогестаген, получен от естествения стероиден хормон прогестерон. Номегестроловият ацетат показва голям афинитет към човешкия прогестеронов рецептор и изразена антигонадотропна активност, прогестерон рецептор-медирана антиестрогенна активност, умерена антиандрогенна активност и никаква естрогенна, андрогенна, глюкокортикоидна или минералкортикоидна активност.

Съдържащият се в Zoely естроген е 17 β -естрадиол, естроген, идентичен с ендогенния човешки 17 β -естрадиол.

Контрацептивният ефект на Zoely се дължи на взаимодействието на различни фактори, като за най-важни се смятат инхибирането на овулацията и промените, настъпващи в цервикалната секреция.

Клинична ефикасност и безопасност

В две рандомизирани, открити, сравнителни клинични изпитвания за ефикасност и безопасност над 3 200 жени са приемали Zoely до 13 последователни цикъла и над 1 000 жени са приемали дроспиренон 3 mg – етинилестрадиол 30 μ g (схема 21/7).

В групата на Zoely, акне е съобщено при 15,4 % от жените (срещу 7,9 % в сравнителната група), повишаване на теллото е съобщено при 8,6 % от жените (срещу 5,7 % в сравнителната група) и необичайно кървене поради прекъсване на приема (преобладаваща липса на кървене при прекъсване) е съобщено при 10,5 % от жените (срещу 0,5 % в сравнителната група).

В проведено в Европейския съюз клинично изпитване на Zoely са изчислени следните индекси на Pearl за възрастовата група 18-35 години:

Неуспех на метода: 0,40 (горна граница на 95 % доверителен интервал 1,03)

Неуспех на метода и грешки от страна на потребителя: 0,38 (горна граница на 95 % доверителен интервал 0,97)

В проведено в Съединените американски щати клинично изпитване на Zoely са изчислени следните индекси на Pearl за възрастовата група 18-35 години:

Неуспех на метода: 1,22 (горна граница на 95 % доверителен интервал 2,18)

Неуспех на метода и грешки от страна на потребителя: 1,16 (горна граница на 95 %

доверителен интервал 2,08)

В рандомизирано открито изпитване 32 жени са приемали Zoely – 6 цикъла.

След спиране приема на Zoely при 79 % от жените се наблюдава възстановяване на овулацията в първите 28 дни след приема на последната таблетка.

Ендометриалната хистология е изследвана в едно клинично изпитване в подгрупа жени (n=32) след 13 цикъла. Не са наблюдавани патологични резултати.

Педиатрична популация

Липсват данни за ефикасността и безопасността на Zoely при юноши под 18 години. Наличните фармакокинетични данни са описани в точка 5.2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Номегестролов ацетат

Абсорбция

Приетият перорално номегестролов ацетат се абсорбира бързо.

Максималните плазмени концентрации на номегестроловия ацетат от около 7 ng/ml се достигат 2 часа след еднократно прилагане. Абсолютната бионаличност на номегестроловия ацетат след еднократна доза е 63 %. Не са наблюдавани клинично значими ефекти от приема на храна върху бионаличността на номегестроловия ацетат.

Разпределение

Номегестроловият ацетат се свързва в голяма степен с албумина (97-98 %), но не се свързва с глобулина, свързващ половите хормони (SHBG) или кортикостероид-свързващия глобулин (CBG). Привидният обем на разпределение на номегестроловия ацетат в стационарно състояние е $1\,645 \pm 576\text{ l}$.

Биотрансформация

Номегестроловият ацетат се метаболизира до няколко неактивни хидроксилирани метаболита чрез чернодробните цитохром P450 ензими, предимно CYP3A4 и CYP3A5, с възможно участие на CYP2C19 и CYP2C8. Номегестроловият ацетат и хидроксилираните му метаболити претърпяват екстензивен метаболизъм фаза II, при което се образуват глюкуронидни и сулфатни конюгати. Клирънсът в стационарно състояние е 26 l/час.

Елиминиране

В стационарно състояние елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е 46 часа (от 28 до 83 часа).

Елиминационният полуживот на метаболитите не е определен.

Номегестроловият ацетат се екскретира чрез урината и фецеса. В рамките на 4 дни приблизително 80 % от дозата се екскретират чрез урината и фецеса. След 10 дни екскрецията на номегестроловия ацетат е почти пълна, като екскретираното количество е по-високо във фецеса, отколкото в урината.

Линейност

Наблюдавана е линейна зависимост спрямо дозата в границите на 0,625-5 mg (оценена при фертилни и постменопаузални жени).

Стационарно състояние

Фармакокинетиката на номегестроловия ацетат не се повлиява от SHBG.

Стационарно състояние се постига след 5 дни. Максималната плазмена концентрация на номегестроловия ацетат от около 12 ng/ml се постига 1,5 часа след приема. Средната плазмена концентрация в стационарно състояние е 4 ng/ml.

Лекарствени взаимодействия

In vitro номегестроловият ацетат не предизвиква значима индукция или инхибиране на който и да е цитохром Р450 ензим и няма клинично значими взаимодействия с Р-гр транспортера.

Естрадиол

Абсорбция

След перорално приложение естрадиолът се подлага на значително метаболизиране при първо преминаване. Абсолютната му бионаличност е около 1 %. Не са наблюдавани клинично значими ефекти от приема на храна върху бионаличността на естрадиола.

Разпределение

Разпределението на екзогенния и ендогенния естрадиол е сходно. Естрогените са широко разпространени в организма и като цяло са установени в по-високи концентрации в таргетните органи на половите хормони. Естрадиолът циркулира в кръвта свързан с SHBG (37 %) и с албумин (61 %), като несвързаният е само приблизително 1-2 %.

Биотрансформация

Перорално приетият екзогенен естрадиол се подлага на интензивен метаболизъм. Метаболитите на екзогенния и ендогенния естрадиол са сходни. Естрадиолът се трансформира бързо в червата и в черния дроб до няколко метаболита, главно естрон, които след това се конюгират и претърпяват ентерохепатален кръговрат. Между естрадиола, естрона и естрон-сулфата се установява динамично равновесие, поддържано от няколко ензима, включително естрадиол-дехидрогенази, сулфотрансферази и арил-сулфатази. Окислението на естрона и естрадиола се осъществява с участието на цитохром Р450 ензими, главно CYP1A2, CYP1A2 (екстрахепатално), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 и CYP2C9.

Елиминиране

Естрадиолът има бърз клирънс от циркулацията. Поради метаболизма му и ентерохепаталния кръговрат е налице голям циркулаторен пул на естроген сулфати и глюкорониди. Като резултат коригираният спрямо изходната стойност елиминационен полуживот на естрадиола значително варира, изчислен на $3,6 \pm 1,5$ часа след интравенозно приложение.

Стационарно състояние

Максималната серумна концентрация на естрадиол е около 90 pg/ml и се достига 6 часа след приема. Средната серумна концентрация е 50 pg/ml, като тази концентрация на естрадиол съответства на ранната и късната фаза на менструалния цикъл.

Специални популации

Ефект на бъбречно увреждане

Не са провеждани изпитвания за оценка на ефекта на бъбречно заболяване върху фармакокинетиката на Zoely.

Ефект на чернодробно увреждане

Не са провеждани изпитвания за оценка на ефекта на чернодробно заболяване върху фармакокинетиката на Zoely. Все пак, при жени с нарушена чернодробна функция стероидните хормони може да се метаболизират по-бавно.

Етнически групи

Не са провеждани официални проучвания за оценка на фармакокинетиката в различни етнически групи.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на номегестролов ацетат (първична цел) при здрави девойки след менархе и възрастни жени, след еднократен перорален прием на Zoely, е сходна. Обаче, за съставката

естрадиол (вторична цел), експозицията е 36 % по-ниска при девойки в сравнение с възрастни жени. Клиничната значимост на този резултат не е известна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение на естрадиол, номегестролов ацетат или и на двата в комбинация показват очакваните естрогенни и гестагенни ефекти.

Проведените с комбинацията проучвания за репродуктивна токсичност показват фетотоксичност, която е в съответствие с експозицията на естрадиол.

С комбинацията не са провеждани проучвания за оценка на генотоксичност и карциногенност. Номегестролов ацетат не е генотоксичен.

Трябва да се има предвид обаче, че половите стероиди могат да предизвикат развитието на определени хормонозависими тъкани и тумори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката (бели активни филмирани таблетки и жълти плацебо филмирани таблетки)

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Кросповидон (E1201)

Талк (E553b)

Магнезиев стеарат (E572)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката (бели активни филмирани таблетки)

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк (E553b)

Обвивка на таблетката (жълти плацебо филмирани таблетки)

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк (E553b)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиев блистер, съдържащ 28 филмирани таблетки (24 бели активни таблетки и 4

жълти плацебо таблетки).

Опаковки от 28, 84, 168 и 364 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

КПК таблетките (включително таблетките Zoely), които повече не са необходими, не трябва да се изхвърлят с отпадната вода или в обществената канализация. Хормоналните активни вещества в таблетките могат да имат вредни ефекти, ако достигнат водната среда. Таблетките трябва да бъдат върнати в аптеката или унищожени по друг безопасен начин в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 юли 2011 г.
Дата на последно подновяване: 10 май 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(-ите), отговорни за освобождаване на партидите

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на

получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zoely 2,5 mg/1,5 mg филмирани таблетки
номегестролов ацетат/естрадиол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка бяла активна таблетка съдържа 2,5 mg номегестролов ацетат и 1,5 mg естрадиол (като хемихидрат).
Всяка жълта плацебо таблетка не съдържа активни вещества.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
364 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба:
Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zoely

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zoely 2,5 mg/1,5 mg таблетки
номегестролов ацетат/естрадиол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Theramex Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

[Поле за поставяне на етикета за деня:] Поставете етикета за деня тук
[Номериране на дните за всяка отделна таблетка:] Начало, 2,28
[Стрелки, показващи последователността на таблетките:] →

**ЛИСТ НА ЕТИКЕТИТЕ ЗА ДЕНЯ ВКЛЮЧИТЕЛНО СТИКЕРИ, ПРЕДОСТАВЕНИ
ЗАЕДНО С ЛИСТОВКАТА**

Етикети за деня

Изберете етикета за деня, който съвпада с Вашия начален ден.

Поставете етикета върху блистера над надписа „Поставете етикета за деня тук“.

Нд	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб
Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Нд
Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Нд	Пн
Ср	Чт	Пт	Сб	Нд	Пн	Вт
Чт	Пт	Сб	Нд	Пн	Вт	Ср
Пт	Сб	Нд	Пн	Вт	Ср	Чт
Сб	Нд	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт

[Втори лист с етикети за деня за кутия от 3 блистера, посочващ за втори път:]

Нд	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб
Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Нд
Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Нд	Пн
Ср	Чт	Пт	Сб	Нд	Пн	Вт
Чт	Пт	Сб	Нд	Пн	Вт	Ср
Пт	Сб	Нд	Пн	Вт	Ср	Чт
Сб	Нд	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт

[Пред етикетите за деня предназначени за втория блистер:] Блистер 2

[Пред етикетите за деня предназначени за третия блистер:] Блистер 3

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Zoely 2,5 mg/1,5 mg филмирани таблетки номегестролов ацетат/естрадиол (norgestrol acetate/estradiol)

Важна информация, която трябва да знаете относно комбинираният хормонален контрацептив (КХК):

- Те са едни от най-надеждните обратими методи за предпазване от забременяване, ако се прилагат правилно.
- Те слабо повишават риска от образуването на кръвен съсирек във вените и артериите, особено през първата година от употребата или при възобновяване на приема на комбиниран хормонален контрацептив след 4-седмично или по-дълго прекъсване.
- Моля, бъдете внимателни и се консултирайте с Вашия лекар, ако смятате, че може би имате симптоми за наличие на кръвен съсирек (вижте точка 2 “Кръвни съсиреци”).

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zoely и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zoely
3. Как да използвате Zoely
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zoely
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zoely и за какво се използва

Zoely е контрацептивно средство, което се използва за предпазване от забременяване.

- Всички 24 бели филмирани таблетки са активни и съдържат малко количество от два различни женски полови хормона. Това са номегестролов ацетат (прогестаген) и естрадиол (естроген).
- Четирите жълти филмирани таблетки са неактивни таблетки, които не съдържат хормони и се наричат плацебо таблетки.
- Контрацептивните таблетки, които съдържат два различни хормона, като Zoely, се наричат „комбинирани таблетки“.
- Номегестролов ацетат (прогестагенът в Zoely) и естрадиол (естрогенът в Zoely) действат съвместно, за да предотвратят овулацията (освобождаването на яйцеклетка от яйчника) и да намалят вероятността от оплождане на освободена яйцеклетка и забременяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zoely

Общи бележки

Преди да започнете прием на Zoely, трябва внимателно да прочетете информацията относно кръвните съсиреци (тромбоза) в точка 2. Особено важно е да прочетете за симптомите на кръвен съсирек – вижте точка 2 “Кръвни съсиреци”.

Преди да можете да започнете прием на Zoely, Вашият лекар ще Ви попита за Вашето здравословно състояние и това на Вашите роднини, за да Ви даде индивидуален съвет за лечението. Лекарят ще измери Вашето кръвно налягане и в зависимост от състоянието Ви, може да направи и някои допълнителни изследвания.

Тази листовка описва ситуации, при които трябва да спрете приема на таблетките или при които ефективността на предпазването от бременност може да е намалена. В такива ситуации или не трябва да имате полов контакт, или трябва да вземете допълнителни нехормонални контрацептивни предпазни мерки, например да използвате презерватив или друг бариерен метод. Не използвайте календарен или температурен метод. Тези методи може да не предпазват от бременност, поради това, че таблетките влияят върху обичайните промени в температурата и цервикалната слуз, които се наблюдават по време на менструалния цикъл.

Zoely, подобно на останалите хормонални контрацептиви, не предпазва от инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) (който може да предизвика синдром на придобита имунна недостатъчност, СПИН) или други болести, предавани по полов път.

Кога не трябва да използвате Zoely

Ако имате някое от състоянията, изброени по-долу, Вие не трябва да използвате Zoely. Ако имате някое от тях, трябва да информирате Вашия лекар. Той ще обсъди с Вас каква друга форма за предпазване от забременяване би била по-подходяща.

- ако имате (или някога сте имали) кръвен съсирек в кръвоносен съд на краката (дълбока венозна тромбоза, ДВТ), белите дробове (белодробна емболия, БЕ) или други органи;
- ако имате нарушено съсирване на кръвта – например дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, дефицит на антитромбин III, фактор V-Лайден или антифосфолипидни антитела;
- ако се нуждаете от операция или от дълго време сте обездвижени (вижте точка „Кръвни съсиреци“);
- ако някога сте имали инфаркт или инсулт;
- ако някога сте имали стенокардия (състояние, което причинява силна болка в гърдите и може да е първоначален признак на запушване на кръвоносни съдове около сърцето Ви, известно като инфаркт) или преходна исхемична атака (ПИА – преходни симптоми на инсулт);
- ако имате някое от следните заболявания, които може да повишат риска от кръвен съсирек в артериите:
 - тежък диабет с увреждане на кръвоносните съдове
 - много високо кръвно налягане
 - много високо ниво на определени мазнини в кръвта (холестерол или триглицериди)
 - състояние, известно като хиперхомоцистеинемия;
- ако сте имали вид мигрена, наречена „мигрена с аура“;
- ако сте имали възпаление на панкреаса (панкреатит), свързано с повишени стойности на липидите в кръвта Ви;
- ако или сте имали тежко чернодробно заболяване и черният Ви дроб все още не функционира нормално;
- ако сте имали доброкачествен или злокачествен тумор на черния дроб;
- ако сте имали, или е възможно да имате, рак на гърдата или гениталиите;
- ако имате менингиом или някога Ви е била поставена диагноза за менингиом (в повечето случаи доброкачествен тумор, който произхожда от тъканния слой между мозъка и черепа). ;
- ако имате неизяснено вагинално кървене;

- ако сте алергични към естрадиол или номегестролов ацетат, или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако някое от тези състояния се появи за пръв път, докато използвате Zoely, незабавно спрете приема му и информирайте Вашия лекар. Междувременно използвайте нехормонални контрацептивни средства. Също така вижте и „Общи бележки“ в точка 2 по-горе.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zoely

Кога трябва да се свържете с Вашия лекар?

Потърсете спешна медицинска помощ, ако:

- забележите възможни признаци за образуване на кръвен съсирек в крака (например дълбока венозна тромбоза), на кръвен съсирек в белия дроб (например белодробна емболия), за инфаркт или инсулт (вижте „Кръвни съсиреци“ по-долу).

За описание на симптомите на тези сериозни нежелани лекарствени реакции, моля, прочетете: „Как да разпознаем кръвен съсирек“.

- забележите промени във Вашето здравословно състояние, особено ако те включват симптомите, описани в тази листовка (вижте също така точка 2 „Кога не трябва да използвате Zoely“; не забравяйте промените в здравословното състояние на членовете на Вашето семейство);
- усетите бучка в гърдата си;
- се появят симптоми на ангиоедем като подуване на лицето, езика и/или гърлото, и/или затруднено преглъщане, или обриви със или без затруднено дишане;
- възнамерявате да използвате други лекарства (вижте също така точка 2 „Други лекарства и Zoely“);
- ще бъдете обездвижена или Ви предстои операция (информирайте Вашия лекар поне 4 седмици преди това);
- имате необичайно, тежко вагинално кървене;
- забравите една или повече таблетки през първата седмица от приема на нов блистер и през предходните седем дни сте имали полов контакт без предпазни мерки (вижте също така точка 3 „Ако сте пропуснали да приемете Zoely“);
- имате тежка диария или тежко повръщане;
- нямате менструация и смятате, че е възможно да сте бременна (не започвайте приема на таблетките от следващия блистер, докато Вашият лекар не Ви каже да ги приемате, вижте и точка 3 „Ако пропуснете една или повече менструации“).

Информирайте Вашия лекар, ако някое от изброените по-долу състояния се отнася за Вас.

Ако състоянието се развие или влоши, докато приемате Zoely, също трябва да уведомите лекаря си, ако имате:

- наследствен и придобит ангиоедем. Незабавно се консултирайте с Вашия лекар, ако получите симптоми на ангиоедем като подуване на лицето, езика и/или гърлото, и/или затруднено преглъщане, или обрив със или без затруднено дишане. Лекарствата, които съдържат естрогени могат да предизвикат или влошат симптомите на ангиоедем;
- епилепсия (вижте точка 2 „Други лекарства и Zoely“);
- чернодробно заболяване (например жълтеница) или заболяване на жлъчката (например камъни в жлъчката);
- диабет;
- депресия;
- болест на Крон или улцерозен колит (хронично възпалително заболяване на червата);
- системен лупус еритематодес (СЛЕ - заболяване, засягащо Вашата имунна система);
- хемолитичен уремичен синдром (ХУС - нарушение на кръвосъсирването, причиняващо бъбречна недостатъчност);

- сърповидноклетъчна анемия (наследствено заболяване на червените кръвни клетки);
- повишени нива на мазнини в кръвта (хипертриглицеридемия) или положителна фамилна анамнеза за това състояние. Хипертриглицеридемията се свързва с повишен риск от развитие на панкреатит (възпаление на панкреаса);
- възпаление на повърхностните вени под кожата (повърхностен тромбофлебит).;
- разширени вени;
- състояние, което се е появило за пръв път или се е влошило по време на бременност или предишна употреба на женски хормони (например загуба на слуха, порфирия [заболяване на кръвта], гестационен херпес [кожен обрив с мехурчета по време на бременността], хорея на Сиденхам [неврологично заболяване, при което може да се появят внезапни движения на тялото];
- някога сте имали хлоазма (жълтеникаво-кафяви пигментни петна по кожата, така наречените „петна на бременността“, особено по лицето). В такъв случай, трябва да избягвате продължително излагане на слънчева или ултравиолетова светлина.

Също така информирайте Вашия лекар, ако:

- ако Ваш/а близък/близка роднина има или някога е имал/а рак на гърдата;
- ако Ви се налага операция или от дълго време не сте в движение (вижте точка 2 „Кръвни съсиреци“);
- ако току-що сте родили, сте изложени на повишен риск от кръвни съсиреци. Трябва да попитате лекаря си колко скоро след раждането можете да започнете да приемате Zoely;

КРЪВНИ СЪСИРЕЦИ

Ако се използва комбиниран хормонален контрацептив, като Zoely, рискът от развитие на кръвен съсирек е по-висок, отколкото ако не се използва такъв контрацептив. В редки случаи кръвен съсирек може да блокира кръвните съдове и да създаде серозни проблеми.

Кръвни съсиреци може да се образуват

- във вените (известни като „венозна тромбоза“, „венозна тромбоемболия“ или ВТЕ)
- в артериите (известни като „артериални тромбози“, „артериална тромбоемболия“ или АТЕ).

Възстановяването от кръвни съсиреци не винаги е пълно. Рядко са възможни сериозни дълготрайни ефекти или, много рядко, те могат да бъдат фатални.

Важно е да запомните, че общият риск от увреждащ кръвен съсирек поради употреба на Zoely е малък.

КАК ДА РАЗПОЗНАЕТЕ КРЪВЕН СЪСИРЕК

Потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци или симптоми.

Имате ли някой от следните признаци?	От какво е възможно да страдате?
• Оток на единия крак или по хода на вена на крака, или стъпалото, особено ако е придружено от: • болка или чувствителност в крака, която може да се усеща, само при ставане или при ходене • затопляне в засегнатия крак • промяна в цвета на кожата на крака, например става блед, червен или син	Дълбока венозна тромбоза

• внезапен необясним задух или учестено дишане; • внезапна кашлица без видима причина, при която може да се откашля кръв; • остра болка в гръдния кош, която може да се усили при дълбоко вдишване; • силно прималяване или замаяване; • ускорен или неправилен сърдечен ритъм; • силна болка в стомаха; Ако не сте сигурна, посъветвайте се с лекар, тъй като някои от тези симптоми, като кашлица или задух, може да бъдат объркани с по-леко състояние, като инфекция на дихателните пътища (например простуда).	Белодробна емболия
Симптомите най-често възникват в едното око: • внезапна загуба на зрение или • неболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрението	Тромбоза на ретиналната вена (кръвен съсирек в окото)
• болка, дискомфорт, напрежение, тежест в гръдния кош • усещане за стягане или тежест в гръдния кош, ръката или под гръдната кост; • усещане за ситост, лошо храносмилане или задавяне; • дискомфорт в горната част на тялото, преминаващ към гърба, челюстта, гърлото, ръката и стомаха; • изпотяване, гадене, повръщане или замаяност; • прекомерна слабост, безпокойство или задух; • учестен или неправилен сърдечен ритъм	Инфаркт
• внезапна слабост или изтръпване на лицето, ръката или крака, особено в едната страна на тялото; • внезапно объркване, затруднен говор или разбиране на речта; • внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи; • внезапно затруднено ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация; • внезапно, тежко или продължително главоболие с неустановена причина; • загуба на съзнание или припадък със или без гърч. Понякога симптомите на инсулт може да са краткотрайни, с почти незабавно и пълно възстановяване, но Вие все пак трябва да потърсите спешна медицинска помощ, тъй като е възможно да имате риск от следващ инсулт.	Инсулт
• оток и леко посиняване на крайника; • силна болка в стомаха (остър корем).	Кръвни съсиреци, запушващи други кръвоносни съдове

КРЪВНИ СЪСИРЕЦИ ВЪВ ВЕНА

Какво може да се случи, ако кръвен съсирек се образува във вена?

- Употребата на комбинирани хормонални контрацептиви се свързва с повишен риск от образуване на кръвни съсиреци във вените (венозна тромбоза). Тези нежелани реакции, обаче, са редки. Най-често те се проявяват през първата година от употребата на комбиниран хормонален контрацептив.
- Ако се образува кръвен съсирек във вена на крака или стъпалото, той може да причини дълбока венозна тромбоза (ДВТ).

- Ако кръвен съсирек премине през крака и попадне в белия дроб, той може да причини белодробна емболия.
- Много рядко съсирек може да се образува във вена на друг орган, като окото (тромбоза на ретиналната вена).

Кога рискът от образуване на кръвен съсирек във вена е най-висок?

Рискът от образуване на кръвен съсирек във вена е най-висок през първата година от употребата на комбиниран хормонален контрацептив за първи път. Рискът може също да е по-висок, ако възобновите приема на комбиниран контрацептив (същия или различен продукт), след прекъсване от 4 седмици или по-дълго.

След първата година рискът намалява, но е винаги малко по-висок отколкото, ако не приемате комбиниран хормонален контрацептив.

Когато спрете да приемате Zoely рискът от образуване на кръвен съсирек се нормализира за няколко седмици.

Какъв е рискът от образуване на кръвен съсирек?

Рискът зависи от Вашия естествен риск от ВТЕ и от вида комбиниран хормонален контрацептив, който приемате.

Общият риск от образуване на кръвен съсирек в крака или в белия дроб (ДВТ или БЕ) при употреба на Zoely е малък.

- При около 2 жени от 10 000, които не използват никакъв комбиниран хормонален контрацептив и не са бременни, ще се образува кръвен съсирек в рамките на една година.
- При около 5-7 жени от 10 000, които използват комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ левоноргестрел, норетистерон или норгестимат, ще се образува кръвен съсирек в рамките на една година.
- Рискът от образуване на кръвен съсирек при употребата на Zoely е сравним с риска при употребата на комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ левоноргестрел.
- Рискът от образуване на кръвен съсирек зависи от Вашата лична медицинска история (вижте „Фактори, които увеличават риска от образуване на кръвен съсирек във вена при Вас“ по-долу).

	Риск от развитие на кръвен съсирек за период от една година
Жени, които не използват комбинирано хормонално хапче и не са бременни	Около 2 на 10 000 жени
Жени, които използват комбинирано хормонално хапче, съдържащо левоноргестрел, норетистерон и норгестимат	Около 5-7 на 10 000 жени
Жени, които използват Zoely	Приблизително същия като при други комбинирани хормонални контрацептиви, включително контрацептиви, съдържащи левоноргестрел

Фактори, които увеличават риска от образуване на кръвен съсирек във вена при Вас

Рискът от кръвен съсирек във вена при употреба на Zoely е малък, но някои състояния ще го повишат. Вашият риск е по-висок:

- ако сте с много голямо наднормено тегло (индекс на телесна маса или ИТМ над 30 kg/m²);
- ако някой от Вашите най-близки роднини е имал кръвен съсирек в крака, белите дробове или друг орган в млада възраст (например, преди 50-годишна възраст). В този случай може да имате наследствено нарушение на кръвосъсирването;
- ако се налага да Ви оперират или ако сте обездвижени от дълго време поради травма или

заболяване, или ако кракът Ви е в гипс. Може да се наложи да преустановите употребата на Zoely няколко седмици преди операцията или докато сте по-малко подвижни. Ако е необходимо да спрете употребата на Zoely, консултирайте се с Вашия лекар кога можете да започнете да го използвате отново.

- с напредване на възрастта (особено след 35-годишна възраст);
- ако сте родили преди по-малко от няколко седмици.

Колкото повече заболявания имате, толкова повече рискът от образуване на кръвен съсирек нараства.

Самолетен полет (с продължителност над 4 часа) може временно да увеличи риска от образуване на кръвен съсирек при Вас, особено ако имате някой от другите изброени фактори.

Важно е да информирате Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася до Вас, дори ако не сте сигурни. Лекарят Ви може да реши, че употребата на Zoely трябва да се преустанови.

Ако някое от състоянията по-горе се промени докато използвате Zoely, например близък роднина развие тромбоза с неустановена причина или напълнеете много, информирайте Вашия лекар.

КРЪВНИ СЪСИРЕЦИ В АРТЕРИЯ

Какво може да се случи, ако кръвен съсирек се образува в артерия?

Подобно на кръвния съсирек във вена, образуването на кръвен съсирек в артерия може да причини сериозни проблеми. Например това може да причини инфаркт или инсулт.

Фактори, които повишават риска от кръвен съсирек в артерия

Важно е да се знае, че рискът от инфаркт или инсулт при употребата на Zoely е много малък, но може да се повиши:

- с напредване на възрастта (след около 35 години);
- **ако пушите.** Когато използвате комбинирани хормонални контрацептиви, като Zoely, е препоръчително да спрете тютюнопушенето. Ако не можете да спрете тютюнопушенето и сте на възраст над 35 години, Вашият лекар може да Ви препоръча да използвате друг тип контрацептив;
- ако сте с наднормено тегло;
- ако имате високо кръвно налягане;
- ако Ваш близък роднина е имал инфаркт или инсулт в млада възраст (преди 50-годишна възраст). В този случай рискът от инфаркт или инсулт може да е по-висок и при Вас;
- ако Вие или Ваш близък роднина имате високо ниво на мазнини в кръвта (холестерол или триглицериди);
- ако имате мигрена, особено мигрена с аура;
- ако имате проблеми със сърцето (клапни пороци, ритмично нарушение, наречено предсърдно мъждене);
- ако имате диабет

Ако имате повече от едно от тези състояния или някое от тях е особено тежко, рискът от образуване на кръвен съсирек може да се повиши дори още повече.

Ако някое от горните състояния се промени, докато приемате Zoely, например, започнете да пушите, Ваш близък роднина развие тромбоза с неустановена причина или напълнеете много, информирайте Вашия лекар.

Рак

При жени, използващи комбинирани контрацептиви, рак на гърдата се открива малко по-често, но не е известно дали това е в резултат на комбинираните контрацептиви. Например може да се дължи на факта, че туморите се откриват по-често при жени, приемащи комбинирани контрацептиви, защото те преглеждат гърдите си по-често при лекаря си. След спиране на приема на комбинираните контрацептиви повишеният риск постепенно намалява.

Важно е да проверявате гърдите си редовно и ако почувствате бучка, да се свържете с Вашия

лекар. Също така трябва да уведомите Вашия лекар, ако Ваша близка роднина има или е имала рак на гърдата (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

В редки случаи при жени, приемащи контрацептиви, има съобщения за развитие на доброкачествени (неракови) тумори на черния дроб, а в още по-редки случаи – за развитие на злокачествени (ракови) тумори на черния дроб. Свържете се с Вашия лекар, ако имате необичайна остра болка в корема.

Ракът на шийката на матката се причинява от инфекция с човешки папилома вирус (ЧПВ). Има съобщения, че се появява по-често при жени, които са приемали контрацептиви повече от 5 години. Не е известно дали това се дължи на приема на хормонални контрацептиви, или на други фактори, като например разлика в сексуалното поведение.

Менингиоми

Употребата на номегестролов ацетат се свързва с развитието главно на доброкачествени тумори, които произхождат от тъканния слой между мозъка и черепа (менингиом). Рискът се повишава особено, когато го използвате във високи дози по-продължително време (няколко години). Ако Ви е поставена диагноза „менингиом“, Вашият лекар ще спре лечението Ви със Zoely (вижте точка „Не използвайте Zoely“). Ако забележите някакви симптоми като промяна в зрението (напр. двойно виждане или замъглено зрение), загуба на слуха или шум в ушите, загуба на обоняние, главоболие, което се влошава с времето, загуба на памет, припадъци, слабост в ръцете или краката, трябва веднага да съобщите на Вашия лекар.

Психични нарушения

Някои жени, които използват хормонални контрацептиви, включително Zoely, съобщават за депресия или депресивно настроение. Депресията може да бъде сериозна и понякога да доведе до мисли за самоубийство. Ако получите промени в настроението и симптоми на депресия, при първа възможност се свържете с лекаря си за допълнителна медицинска консултация.

Лабораторни изследвания

Ако Ви предстои изследване на кръв или урина, информирайте Вашия лекар, че използвате Zoely, тъй като това може да се отрази на резултатите от някои изследвания.

Деца и юноши

Липсват данни за ефикасността и безопасността на Zoely при девойки на възраст под 18 години.

Други лекарства и Zoely

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Също така информирайте всеки друг медицински специалист, който Ви предписва или отпуска друго лекарство, че използвате Zoely.

- Има лекарства, които могат да намалят ефективността на Zoely при предпазване от бременност или да предизвикат неочаквано кървене. Тук се включват лекарства за лечение на:
 - епилепсия (например примидон, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат);
 - туберкулоза (например рифампицин);
 - ХИВ инфекции (например рифабутин, ритонавир, ефавиренц);
 - инфекция с вирусен хепатит С (например протеазни инхибитори);
 - други инфекциозни заболявания (например гризеофулвин);
 - високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове, известно като белодробна артериална хипертония (бозентан).
- Билковият продукт жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) също може да повлияе действието на Zoely. Ако по време на приема на Zoely искате да използвате билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, преди това трябва да се посъветвате с Вашия лекар.
- Ако приемате лекарства или билкови продукти, които могат да намалят действието на Zoely, е необходимо да използвате също бариерен контрацептивен метод. Тъй като

влиятието на друго лекарство върху Zoely може да продължи до 28 дни след като преустановите приема му, е необходимо да използвате допълнителен бариерен контрацептивен метод през цялото това време.

- Някои лекарства могат да повишат нивата на активните вещества на Zoely в кръвта. Ефективността на продукта се запазва, но трябва да уведомите Вашия лекар, ако използвате противогъбични продукти, съдържащи кетоконазол.
- Zoely може да повлияе действието на други лекарства – като например антиепилептичното средство ламотрижин.
- Комбинираните схеми за лечение на вирусен хепатит С с омбитапсвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, глепапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, може да доведе до повишени стойности на кръвните показатели при изследвания на чернодробната функция (повишени нива на чернодробния ензим АЛАТ) при жени, използващи КХК, съдържащи етинилестрадиол. Zoely съдържа естрадиол вместо етинилестрадиол. Не е известно дали, когато използвате Zoely с тази комбинирана схема, може да се наблюдават повишени нива на чернодробния ензим АЛАТ. Вашият лекар ще Ви посъветва.

Бременност и кърмене

Zoely не трябва да се използва от жени, които са бременни или предполагат, че може да са бременни. Ако забременеете по време на приема на Zoely, трябва незабавно да спрете приема на Zoely и да се свържете с Вашия лекар.

Ако искате да спрете Zoely, защото искате да забременеете, вижте точка 3 „Ако спрете приема на Zoely“.

Обикновено не се препоръчва употребата на Zoely по време на кърмене. Ако желаете да използвате лекарството, докато кърмите, моля, посъветвайте се с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Zoely не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини.

Zoely съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

3. Как да използвате Zoely

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Кога и как да приемате таблетките

Блистерът Zoely съдържа 28 филмирани таблетки: 24 бели таблетки с активните вещества (номера 1-24) и 4 жълти таблетки, които не съдържат активни вещества (номера 25-28).

Всеки път, когато започвате нов блистер Zoely, вземайте бялата активна таблетка, в горния ляв ъгъл, обозначена с номер 1 (под надписа „Начало“). От седемте лепенки с обозначените дни от седмицата, изберете тази в сивата колона, която отговаря на деня, в който започвате приема. Например ако започвате приема в сряда, използвайте лепенката с надпис „Ср“. Поставете я на блистера, точно над реда с бели активни таблетки, където пише „Поставете етикета за деня тук“. Това ще Ви позволи да проверявате дали сте приели Вашата таблетка за деня. Приемайте една таблетка всеки ден приблизително по едно и също време, с малко вода, ако е необходимо.

Следвайте посоката на стрелките върху блистера, така че първо да използвате белите активни таблетки и след това жълтите плацебо таблетки.

Вашата менструация ще започне през четирите дни, през които използвате жълтите плацебо

таблетки (така нареченото кървене поради прекъсване на приема). То обикновено започва 2-3 дни след като приемете последната бяла активна таблетка и може да не е свършило, когато започвате приема на таблетките от следващия блистер. Започнете приема на таблетките от следващия блистер веднага след като използвате последната жълта плацебо таблетка, дори менструацията Ви да не е приключила. Това означава, че винаги ще започвате новия блистер в един и същи ден от седмицата, а също и че Вашата менструация ще бъде приблизително в едни и същи дни от всеки месец.

При някои жени менструацията може да не настъпва всеки месец по време на приема на жълтите плацебо таблетки. Ако приемате Zoely всеки ден съгласно дадените указания, е малко вероятно да сте бременна (вижте също точка 3 „Ако пропуснете една или повече менструации“).

Започване на първата опаковка Zoely

Когато през предходния месец не сте използвали хормонален контрацептив

Започнете приема на Zoely в първия ден от менструалния цикъл (това е първият ден на менструалното кървене). Ако започнете приема на Zoely на първия ден от менструацията си, Вие веднага ще бъдете предпазени от бременност. Не е необходимо да използвате допълнителен контрацептивен метод.

Преминаване от друг комбиниран хормонален контрацептив (комбинирана таблетка, вагинален пръстен или трансдермален пластир)

Можете да започнете Zoely в деня след приема на последната активна таблетка (последната таблетка, която съдържа активните вещества) от блистера с приемания до сега контрацептив (това означава без прекъсване на приема на таблетки). Ако приеманият до сега контрацептив съдържа също неактивни (плацебо) таблетки, можете да започнете приема на Zoely в деня след приема на последната **активна** таблетка (ако не сте сигурни коя е тя, попитайте Вашия лекар или фармацевт). Можете да започнете Zoely и по-късно, но в никакъв случай по-късно от деня след периода без прием на таблетки от Вашия предишен контрацептив (или деня след приема на последната неактивна таблетка). В случай че преминавате от вагинален пръстен или трансдермален пластир, най-добре е да започнете Zoely в деня, в който отстраните пръстена или пластира. Можете също да започнете и (най-късно) в деня, в който трябва да започнете да използвате следващия пръстен или пластир. Ако следвате тези указания, не е необходимо да използвате допълнителен контрацептивен метод. Ако имате притеснения дали сте предпазени от бременност, моля, посъветвайте се с Вашия лекар.

Преминаване от таблетки, съдържащи само прогестаген (минитаблетка)

Можете във всеки един ден да преминете от таблетка, съдържаща само прогестаген към започване на Zoely на следващия ден, но през първите 7 дни от приема на Zoely трябва да използвате бариерен метод на контрацепция (например, презерватив).

Когато преминавате от инжекционен контрацептив, съдържащ само прогестаген, имплантат или хормон-освобождаваща вътрематочна система (ВМС)

Започнете да приемате Zoely в деня, в който е трябвало да Ви се постави следващата инжекция или в деня на отстраняване на Вашия имплантат или ВМС. Ако обаче имате полов контакт, през първите 7 дни от приема на Zoely трябва да използвате бариерен метод на контрацепция.

След раждане

Можете да започнете приема на Zoely между 21 и 28 дни след раждането. Ако започнете по-късно от 28-ия ден след раждането, през първите 7 дни от приема на Zoely трябва също да използвате бариерен метод на контрацепция (например, презерватив). Ако, след раждането, преди да започнете приема на Zoely сте имали полов контакт, преди всичко трябва да се уверете, че не сте бременна или трябва да изчакате следващата си менструация.

Ако искате да започнете приема на Zoely след раждане, но кърмите, вижте и точка 2

„Бременност и кърмене“.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт какво да правите, ако не сте сигурни кога да започнете.

След помятане или аборт
Следвайте съвета на Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zoely

Няма съобщения относно сериозни вредни ефекти вследствие на прием на твърде много таблетки Zoely. Ако сте приели няколко таблетки едновременно, може да се появи гадене, повръщане или вагинално кървене. Ако сте приели твърде много таблетки Zoely или ако установите, че дете е приело Zoely, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Zoely

Следният съвет важи само, ако са пропуснати **бели активни** таблетки.

- Ако сте закъснели с **по-малко от 24 часа** с приема на таблетката, ефективността на предпазването от бременност се запазва. Вземете таблетката веднага щом е възможно, и след това следващите таблетки приемете в обичайното време.
- Ако сте закъснели с **24 часа или повече** с приема на таблетката, ефективността на предпазването от бременност може да е намалена. Колкото повече таблетки сте забравили, толкова по-голям е рискът от забременяване. Рискът от забременяване е особено голям, ако сте пропуснали **бели активни** таблетки от началото и края на блистера. Затова трябва да следвате правилата, изброени по-долу.

Ден 1-7 от приема на бели активни таблетки (вижте фигурата и диаграмата)

Приемете последната забравена бяла активна таблетка веднага щом е възможно, дори това да означава да приемете две таблетки едновременно, а следващата таблетка продължете да приемате в обичайното време. Но използвайте бариерен контрацептивен метод (например презерватив), като допълнителна предпазна мярка, докато приемете таблетките правилно, в продължение на 7 последователни дни.

Ако през седмицата преди да пропуснете таблетката сте имали полов контакт, има вероятност да забременеете или да сте бременна. В такъв случай незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ден 8-17 от приема на бели активни таблетки (вижте фигурата и диаграмата)

Приемете последната пропусната таблетка веднага щом си спомните (дори това да означава прием на две таблетки едновременно), а следващата таблетка приемете в обичайното време. Ако сте приемали таблетките правилно 7 дни преди пропуснатата таблетка, предпазването от бременност не е намалено и не е необходимо да използвате допълнителни предпазни мерки. Но, ако сте пропуснали повече от 1 таблетка, използвайте бариерен метод, например презерватив, като допълнителна предпазна мярка, докато приемете таблетките правилно, в продължение на 7 последователни дни.

Ден 18-24 от приема на бели активни таблетки (вижте фигурата и диаграмата)

Ако малко преди приема на жълтите плацебо таблетки пропуснете прием на бели активни таблетки, съществува особено голям риск да забременеете. Този риск може да бъде предотвратен чрез коригиране на схемата на прием на таблетките.

Можете да се придържате към следните два варианта. Не е необходимо да използвате допълнителни предпазни мерки, ако сте приемали таблетките правилно 7 дни преди пропуснатата таблетка. Ако случаят не е такъв, трябва да следвате един от тези два варианта и да използвате бариерен контрацептивен метод (например презерватив), като допълнителна предпазна мярка, докато приемете таблетките правилно в продължение на 7 последователни дни.

Вариант 1:

Приемете последната пропусната бяла активна таблетка веднага щом е възможно, дори това да означава да приемете две таблетки едновременно, а следващите таблетки продължете да приемате в обичайното време. Започнете приема на белите активни таблетки от следващия блистер веднага щом свършите приема на белите таблетки от настоящия блистер, т.е.

пропуснете жълтите плацебо таблетки. Може да нямате менструално кървене, докато не започнете приема на жълтите плацебо таблетки от втория блистер, но може да се появи слабо или подобно на менструалното кървене по време на приема на белите активни таблетки.

Вариант 2:

Спрете приема на белите активни таблетки и започнете да приемате жълтите плацебо таблетки

в продължение на максимум 3 дни, така че общият брой на плацебо таблетките плюс пропуснатите бели активни таблетки да не надвишава 4. След приема на последната жълто плацебо таблетка започнете следващия блистер.

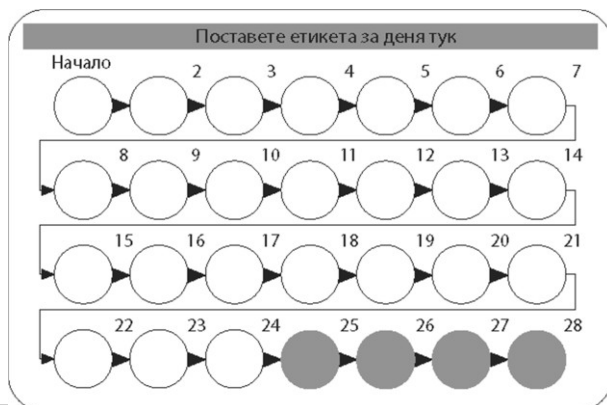
Ако не можете да си спомните колко бели активни таблетки сте пропуснали, придържайте се към първия вариант, използвайте бариерен метод, например презерватив, като допълнителна предпазна мярка, докато приемате таблетките правилно 7 последователни дни и се свържете с Вашия лекар (тъй като е възможно да не сте защитена от забременяване).

Ако сте забравили да приемете бяла активна таблетка от даден блистер и не получите очакваното си менструално кървене докато приемате жълтите плацебо таблетки от същия блистер, може да сте бременна. Трябва да се свържете с Вашия лекар, преди да започнете да приемате таблетките от следващия блистер.

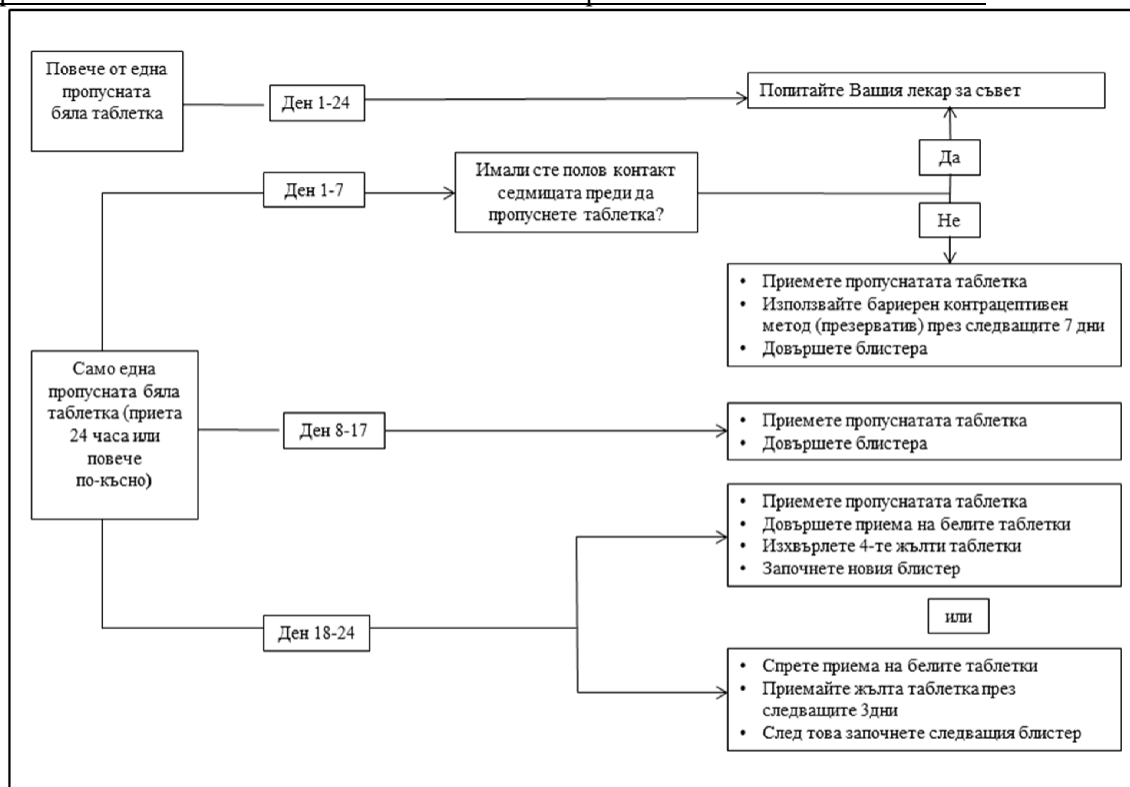
Следният съвет важи само, ако са пропуснати **жълти плацебо таблетки**

Последните 4 жълти таблетки от четвъртия ред са плацебо таблетки, които не съдържат активни вещества. Ако забравите да приемете някоя от тези таблетки, ефективността на Zoely за предпазване от бременност не е намалена. Изхвърлете жълтата плацебо таблетка (таблетки), която сте пропуснали, и започнете да приемате таблетките от следващия блистер в обичайното време.

Фигура



Диаграма: Ако сте закъснели 24 часа или повече с приема на бели активни таблетки



Ако повръщате или имате тежка диария

Ако повръщате в рамките на 3-4 часа след прием на бяла активна таблетка или имате тежка диария, съществува риск активното вещество в таблетките Zoely да не се е абсорбирало напълно в организма Ви. Ситуацията е подобна на тази, ако сте забравили бяла активна таблетка. След повръщане или диария, колкото е възможно по скоро, трябва да приемете друга бяла активна таблетка от резервния блистер. Ако е възможно приемете я *в рамките на 24 часа* от обичайния прием на Вашата таблетка. Следващата таблетка приемете в обичайното време. Ако това не е възможно или са изминали 24 часа или повече, трябва да следвате съвета даден в "Ако сте пропуснали да приемете Zoely". Ако имате тежка диария, моля, информирайте Вашия лекар.

Жълтите таблетки са плацебо таблетки и не съдържат активни вещества. Ако повръщате или имате тежка диария в рамките на 3-4 часа след прием на жълта плацебо таблетка, ефективността на Zoely за предпазване от бременност е запазена.

Ако искате да отложите цикъла си

Въпреки, че не се препоръчва, можете да забавите цикъла си, като пропуснете да приемете жълтите плацебо таблетки от четвъртия ред и веднага започнете нов блистер Zoely. Може да имате слабо или подобно на менструалното кървене, докато приемате втория блистер. Когато желаете менструацията Ви да започне по време на втория блистер, спрете приема на белите активни таблетки и започнете приема на жълтите плацебо таблетки. Довършете втория блистер, като приемете 4-те жълти плацебо таблетки и след това започнете следващия (трети) блистер.

Ако не сте сигурни какво да правите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако искате да промените началния ден на цикъла си

Ако приемате таблетките според инструкциите, Вашият цикъл ще започва по време на плацебо дните. Ако трябва да смените този ден, намалете плацебо дните – когато приемате жълтите плацебо таблетки, но никога не ги увеличавайте – 4 дни е максимумът. Например, ако започнете да приемате жълтите плацебо таблетки в петък и искате да го промените на вторник (3 дни по-рано) трябва да започнете нов блистер 3 дни по-рано от обикновено. Може да не се появи кървене по време на съкращения период за прием на жълти плацебо таблетки. Докато използвате следващия блистер може да се появи слабо или подобно на менструално кървене в дните, в които приемате активните таблетки.

Ако не сте сигурни какво да правите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате неочаквано кървене

При всички комбинирани контрацептиви, през първите няколко месеца между отделните менструации може да се появи нередовно вагинално кървене (зацапване или пробивно кървене). Може да се наложи да използвате хигиенни средства (например дамски превръзки), но въпреки това продължавайте да приемате таблетките както обичайно. Нередовното вагинално кървене обикновено спира, щом Вашият организъм се адаптира към таблетките (обикновено след около 3 месеца). Ако кървенето продължи, стане силно или започне отново, свържете се с Вашия лекар.

Ако пропуснете една или повече менструации

Клинични изпитвания на Zoely показват, че понякога може да пропуснете редовното си менструално кървене след ден 24.

- Ако сте приемали таблетките правилно, не сте повръщали, не сте имали тежка диария, нито сте използвали други лекарства, вероятността да сте бременна е много малка. Продължете приема на Zoely както обичайно. Вижте и точка 3 „Ако повръщате или имате тежка диария“ или точка 2 „Други лекарства и Zoely“.
- Ако не сте приемали таблетките правилно или Вашата очаквана менструация не настъпи в два последователни цикъла, може да сте бременна. Незабавно се свържете с Вашия лекар. Не започвайте приема на таблетките от следващия блистер Zoely, докато Вашият лекар не потвърди, че не сте бременна.

Ако сте спрели приема на Zoely

Може да спрете приема на Zoely по всяко време. Ако не желаете да забременеете, първо попитайте Вашия лекар за другите методи за предпазване от забременяване.

Ако спрете приема на Zoely, защото искате да забременеете, най-добре е да изчакате настъпването на редовно менструално кървене, преди да се опитате да забременеете. Това ще Ви помогне да определите кога трябва да се роди бебето Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някаква нежелана реакция, особено ако е тежка или продължителна, или ако нещо се промени в здравословното Ви състояние, което според Вас може да се дължи на употребата на Zoely, моля, консултирайте се с Вашия лекар.

Повишен риск от образуване на кръвни съсиреци във вена (венозна тромбоемболия (ВТЕ)) или кръвни съсиреци в артерия (артериална тромбоемболия (АТЕ)) е налице при всички жени, приемащи комбинирани хормонални контрацептиви. За по-подробна информация относно различните рискове, свързани с употребата на комбинирани хормонални контрацептиви, моля, вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да използвате Zoely“.

Следните нежелани реакции са свързани с приема на Zoely:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- акне
- промени в менструацията (например липса на менструация или нередовна менструация)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- понижено сексуално желание; депресия/потиснато настроение; промени в настроението
- главоболие или мигрена
- повдигане (гадене)
- болезнена менструация; болка в гърдите; болка в таза
- повишаване на телното

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- повишен апетит, задържане на течности (отоци)
- топли вълни
- подуване на корема
- повишено потене, косопад, сърбеж, суха кожа, мазна кожа
- тежест в крайниците
- редовна, но оскъдна менструация, уголемяване на гърдите, бучка в гърдите, отделяне на мляко, без да е настъпила бременност, пременструален синдром, болка при полов контакт, сухота във влагалището или външните полови органи, спазми на матката
- раздразнителност
- повишаване на чернодробните ензими

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- увреждащи кръвни съсиреци във вена или артерия, например:
 - в крак или стъпало (например ДВТ)
 - в бял дроб (например БЕ)
 - инфаркт
 - инсулт

- микроинсулт или преходни симптоми, наподобяващи инсулт, известни като преходна исхемична атака (ПИА)
- кръвни съсиреци в черния дроб, стомаха/червата, бъбрека или окото.

Вероятността за образуване на кръвен съсирек може да бъде по-голяма, ако имате някакви други състояния, които повишават този риск (вижте точка 2 за повече информация относно състоянията, които повишават риска от образуване на кръвни съсиреци и симптомите за кръвен съсирек).

- понижен апетит
- повишено сексуално желание
- нарушено внимание
- сухота в очите, непоносимост към контактни лещи
- сухота в устата
- златистокафяви пигментни петна, предимно по лицето, прекомерноокосяване
- вагинална миризма, дискомфорт във влагалището или външните полови органи
- глад
- заболяване на жлъчката

Съобщава се за алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) при употребата на Zoely, но от наличните данни не може да бъде направена оценка на честота.

Допълнителна информация за възможните нежелани промени на менструацията (например, липса на такава или нередовна менструация) по време на приема на Zoely е дадена в точка 3 „Кога и как да приемате таблетките“, „Ако имате неочаквано кървене“ и „Ако пропуснете една или повече менструации“).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zoely

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след "EXP" и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Комбинираните таблетки (включително таблетките Zoely), които повече не са необходими, не трябва да се изхвърлят с отпадната вода или в обществената канализация. Хормоналните активни вещества в таблетката може да имат вредни ефекти, ако достигнат водната среда. Върнете ги в аптеката или ги унищожете по друг безопасен начин в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zoely

- Активните вещества са: номегестролов ацетат и естрадиол
Бели активни филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 2,5 mg номегестролов ацетат и 1,5 mg естрадиол (като хемихидрат).
Жълти плацебо филмирани таблетки: таблетката не съдържа активни вещества.
- Другите съставки са:

Ядро на таблетката (бели активни филмирани таблетки и жълти плацебо филмирани таблетки):

Лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Zoely съдържа лактоза“), микрокристална целулоза (E460), кросповидон (E1201), талк (E553b), магнезиев стеарат (E572) и колоиден безводен силициев диоксид

Обвивка на таблетката (бели активни филмирани таблетки):

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 и талк (E553b)

Обвивка на таблетката (жълти плацебо филмирани таблетки):

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк (E553b), жълт железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172)

Как изглежда Zoely и какво съдържа опаковката

Активните филмирани таблетки (таблетки) са бели и кръгли. И от двете страни има надпис „ne“.

Плацебо филмираните таблетки са жълти и кръгли. И от двете страни има надпис „p“.

Zoely се предлага в блистери от 28 филмирани таблетки (24 бели активни филмирани таблетки и 4 жълти плацебо филмирани таблетки), опаковани в съгваема картонена кутия.

Видове опаковки: 28, 84, 168 и 364 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Ирландия

Производител

Delpharm Lille S.A.S.

Parc d'Activités Roubaix-Est

22 Rue de Toufflers

CS 50070

59452 LYS-LEZ-LANNOY

Франция

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Krakow

Полша

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss

Нидерландия

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за естрадиол/номегестролов ацетат, научните заключения са, както следва:

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

С оглед на наличните данни от клинични изпитвания за взаимодействие от типа лекарство-лекарство между етинилестрадиол и директно действащи антивирусни средства, използвани при лечението на хепатит С, които водят до значително повишаване на чернодробните ензими, особено добавеното ново противопоказание относно употреба на етинилестрадиол и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, прието по време на процедурата PSUSA за хлормадион/етинилестрадиол² и разширено за всички продукти, съдържащи етинилестрадиол, с решение на CMDh³, и като се вземат предвид и предишните препоръки, които екстраполират лекарствените взаимодействия между етинилестрадиол и комбинации срещу вируса на хепатит С (Viekirax (омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или без рибавирин) и Maviret (глекапревир/пибренасвир)) към продукти, съдържащи естрадиол,^{4, 5} и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че взаимодействие между естрадиол/номегестрол и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, водещо до нарушения на чернодробната функция, е най-малкото възможно да съществува. Предлагат се актуализации на продуктова информация, за да се отрази това взаимодействие с Vosevi (4.4 и 4.5). Освен това наличната информация за взаимодействие от типа лекарство-лекарство между Viekirax и номегестрол/естрадиол трябва да се коригира, тъй като по време на разработването на Viekirax проучваната схема е била *омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или без рибавирин, а не омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир*^{6, 7}.

PRAC заключава, че продуктова информация на продукти, съдържащи номегестрол/естрадиол, трябва съответно да се измени. Тази препоръка трябва да се приложи и за всички продукти, съдържащи естрадиол, особено за основната КХП при хормонозаместителна терапия (ХЗТ).

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за естрадиол/номегестрол ацетат CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) естрадиол/номегестрол ацетат, е непроменено с предложените промени в продуктова информация

CMDP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.

² PSUSA/00000679/202111

³ EMA/CMDh/771810/2022

⁴ EMEA/H/C/001213/II/0038

⁵ PSUSA/00002182/202101

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_en.pdf

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/viekirax-epar-public-assessment-report_en.pdf