

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoely 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede gelbe Placebo-Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede weiße wirkstoffhaltige Tablette enthält 57,7 mg Lactose-Monohydrat. Jede gelbe Placebo-Tablette enthält 61,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Die wirkstoffhaltige Tablette ist weiß, rund und auf beiden Seiten mit "ne" gekennzeichnet. Die Placebo-Tablette ist gelb, rund und auf beiden Seiten mit "p" gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Obwohl keine Daten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, ist es

unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Nomegestrolacetat und Estradiol beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung von Zoely bei Kindern und Jugendlichen vor der Menarche ist nicht relevant.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Einnahme von Zoely

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

Beginn der Einnahme von Zoely

Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im vergangenen Monat) Die Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des weiblichen Menstruationszyklus (d. h. am 1. Tag der Monatsblutung) zu beginnen. Auf diese Weise sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

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

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

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

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

Nach einem Abort im 1. Trimenon

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

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Die Anwenderin sollte angewiesen werden, die Tabletteneinnahme zwischen dem 21. und 28.

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

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

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

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

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

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

Tag 1 - 7

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

Tag 8 - 17

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

Tag 18 - 24

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

1. Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen

weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen, bis die weißen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebotabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Es muss sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bis zum Abschnittsende der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Blisterpackung eine Abbruchblutung eintritt, allerdings sind an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, Durchbruch- oder Schmierblutungen möglich.

2. Der Anwenderin kann auch geraten werden, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Sie sollte dann maximal 3 Tage Placebotabletten aus der letzten Reihe einnehmen, sodass die Summe aus Placebotabletten plus vergessener, weißer wirkstoffhaltiger Tabletten höchstens 4 ergibt. Anschließend ist mit der neuen Blisterpackung fortzufahren.

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

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

Der folgende Hinweis gilt nur, wenn die Einnahme von gelben Placebotabletten vergessen wurde: Der Konzeptionsschutz ist nicht eingeschränkt. Die gelben Tabletten aus der letzten (4.) Reihe der Blisterpackung können vernachlässigt werden. Die vergessenen Tabletten sollten jedoch verworfen werden, um eine unbeabsichtigte Verlängerung der Placebophase zu vermeiden.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

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

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

Verschiebung oder Verzögerung der Monatsblutung

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

Um die Monatsblutung auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als es die Anwenderin durch ihr aktuelles Einnahmeschema gewohnt ist, kann man ihr empfehlen, die bevorstehende Phase mit gelben Placebotabletten um maximal 4 Tage zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto höher das Risiko,

dass keine Abbruchblutung eintritt. Während der Einnahme der folgenden Packung können jedoch Durchbruch- und Schmierblutungen (wie bei einer Verzögerung der Monatsblutung)

aufreten.

4.3 Gegenanzeigen

KHK dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der folgenden Bedingungen erstmalig während der Anwendung von Zoely eintreten, so muss das Arzneimittel unverzüglich abgesetzt werden.

- Vorliegen oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende (unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder vorausgegangene VTE (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [PE]).
 - Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für venöse Thromboembolie, wie z. B. aktivierte Protein-C (APC)-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel.
 - Größere Operation mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4).
 - Hohes Risiko für venöse Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).
- Vorliegen oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, vorausgegangene ATE (z. B. Myokardinfarkt) oder Prodromalstadium einer arteriellen Thromboembolie (z. B. Angina pectoris).
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, vorausgegangener Schlaganfall oder Prodromalstadium eines Schlaganfalls (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]).
 - Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipantikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans).
 - Vorausgegangene Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen.
 - Hohes Risiko für arterielle Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Symptomen einer Gefäßerkrankung.
 - Schwere Hypertonie.
 - Schwere Dyslipoproteinämie.
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis in Verbindung mit schwerer Hypertriglyceridämie.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben.
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne).
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust).
- Meningiom oder vorausgegangenes Meningiom.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die

Anwendung Warnhinweise

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

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder eines dieser Risikofaktoren ist der Frau anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden,

ob die Anwendung von Zoely beendet werden sollte. Alle nachfolgend aufgeführten Daten basieren auf epidemiologischen Daten, erhoben mit KHK, die Ethinylestradiol enthalten, und gelten für Zoely.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

- Die Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK) ist im Vergleich zur Nichtanwendung mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolie (VTE) verbunden. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Das Risiko von Zoely für eine VTE kann im gleichen Bereich wie das bei Levonorgestrel-haltigen KHK beobachtete Risiko liegen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten**
VTE-Risiko zählt, darf nur nach einer Besprechung mit der Frau getroffen werden, bei der sichergestellt wird, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE mit einem KHK, den Einfluss ihrer bestehenden Risikofaktoren auf dieses Risiko, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es liegen zudem Hinweise vor, nach denen das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer mindestens 4-wöchigen Unterbrechung wieder aufgenommen wird.
- Von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden jedes Jahr ungefähr 2 eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch je nach den zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend größer sein (siehe unten).
- Epidemiologische Studien an Frauen, die niedrig dosierte (< 50 Mikrogramm Ethinylestradiol) KHK anwenden, ergaben, dass jedes Jahr bei 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.
- Es wird geschätzt, dass von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, jedes Jahr ungefähr ⁶¹¹ eine VTE erleiden.
- Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die Anzahl, die bei Frauen während der Schwangerschaft oder nach der Geburt zu erwarten ist.
- VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.
- Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK von einer Thrombose berichtet, die in einem anderen Blutgefäß wie z. B. Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina auftrat.

Risikofaktoren für VTE

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

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

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

| Risikofaktor | Anmerkung |
|---|--|
| Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²) | Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren. |

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

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

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (PE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

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

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

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

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA)

hin. Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Tumoren

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

Meningoem

In Verbindung mit der Anwendung von Nomegestrolacetat, insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Jahre), wurde über das Auftreten von Meningoemen (einzelne und multipel) berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Symptome und Anzeichen von Meningoemen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningoem diagnostiziert wird, muss jede Behandlung mit Nomegestrolacetat-haltigen Arzneimitteln vorsichtshalber abgesetzt werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningoem nach Beendigung der Behandlung mit Nomegestrolacetat sinken könnte.

Hepatitis C

- In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die

Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet.

- Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin war die Rate erhöhter ALT- Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Erkrankungen

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Anwendung von KOK möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
- Obwohl unter der Anwendung von KOK bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und klinisch manifeste Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von KOK zu einer anhaltenden, klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung, sollte der Arzt vorsichtshalber vorübergehend einen Einnahmestopp verordnen und eine antihypertensive Behandlung einleiten. Die neuerliche Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von KOK berichtet, jedoch gibt es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Anwendung von KOK: Cholestaticischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose- bedingter Hörverlust.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestaticischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.
- Obwohl KOK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die KOK einnehmen, besonders während der ersten Monate der Anwendung sorgfältig überwacht werden.
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und die Verschlimmerung einer Depression sind in Zusammenhang mit der Anwendung von KOK gebracht worden.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.
- Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

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

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

Die Frauen sind darüber aufzuklären, dass hormonelle Kontrazeptiva nicht vor Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (das zum erworbenen Immundefizienzsyndrom [AIDS] führen kann) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

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

Zykluskontrolle

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Labortests

Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen innerhalb des Normbereichs.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf Zoely

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

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

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

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

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

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

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Zoely durchgeführt. Es wurden

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

Einfluss von Zoely auf andere Arzneimittel

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

Sonstige Wechselwirkungen

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK einnahmen.

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zoely darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die in diesen klinischen Studien am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Akne (15,4 %) und unregelmäßige Abbruchblutungen (9,8 %).

Ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien, die Ursache für schwerwiegende Nebenwirkungen sind, wurde bei der Anwendung von KHK beobachtet (siehe Abschnitt 4.4),

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Alle Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt und nach folgender Konvention in Häufigkeitsgruppen eingestuft: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$).

Tabelle: Liste der Nebenwirkungen

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

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

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden bei Anwenderinnen von Zoely

Überempfindlichkeitsreaktionen (mit unbekannter Häufigkeit) berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Das in Zoely enthaltene Estrogen ist 17 β -Estradiol, ein Estrogen, das mit dem endogenen humanen 17 β -Estradiol identisch ist.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In der in der Europäischen Union mit Zoely durchgeföhrten klinischen Studie wurden die

folgenden Pearl-Indices in der Altersgruppe von 18 - 35 Jahre errechnet:
Methodenversagen: 0,40 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 1,03)
Methodenversagen und Anwendungsfehler: 0,38 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 0,97)

In der in den Vereinigten Staaten mit Zoely durchgeföhrten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl-Indices in der Altersgruppe von 18 - 35 Jahre errechnet:
Methodenversagen: 1,22 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,18)
Methodenversagen und Anwendungsfehler: 1,16 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,08)

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Vorliegende Daten zur Pharmakokinetik werden in Abschnitt 5.2 beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nomegestrolacetat

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Nomegestrolacetat wird durch Zytochrom-P-450-Leberenzyme, hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP3A5, vermutlich unter Mitwirkung von CYP2C19 und CYP2C8, in verschiedene inaktive hydroxylierte Metaboliten metabolisiert. Nomegestrolacetat und seine hydroxylierten Metaboliten werden in einem extensiven Phase-2-Metabolismus zu Glukuroniden und Sulfaten konjugiert. Die scheinbare *Clearance* im *Steady State* beträgt 26 l/h.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im *Steady State* beträgt 46 Stunden (in einem Bereich von 28 - 83 Stunden). Die Eliminations-Halbwertszeit der Metaboliten wurde nicht bestimmt.

Nomegestrolacetat wird mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden. Ungefähr 80 % der Dosis wird innerhalb von 4 Tagen mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden. Die Ausscheidung von Nomegestrolacetat war nach 10 Tagen beinahe vollständig, und es wurde mehr mit den Fäzes als mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität

Es wurde beobachtet, dass die Linearität der Dosis in einem Bereich von 0,625 – 5 mg liegt

(bewertet bei fertilen und postmenopausalen Frauen).

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Nomegestrolacetat wird nicht vom SHBG beeinflusst.

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

Arzneimittel-Wechselwirkungen

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

Estradiol

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Steady-State-Bedingungen

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

Spezielle Patientengruppen

Auswirkung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Auswirkung bei eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die

Pharmakokinetik von Zoely zu untersuchen. Bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion könnten Steroidhormone jedoch schlecht metabolisiert werden.

Ethnische Gruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten und gelbe Placebo-Filmtabletten)

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Crospovidon (E 1201)

Talkum (E 553b)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 572)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten)

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum (E 553b)

Filmüberzug (gelbe Placebo-Filmtabletten)

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum (E 553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 28, 84, 168 und 364 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/690/001

EU/1/11/690/002

EU/1/11/690/003

EU/1/11/690/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Mai 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

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

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

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

- **Riskomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten

Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede weiße wirkstoffhaltige Tablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat). Jede gelbe Placebo-Tablette enthält keine Wirkstoffe.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten

84 Filmtabletten

168 Filmtabletten

364 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

zoely

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Theramex Ireland Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

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

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

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

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

Tagesetikett

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

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

| | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|
| SO | MO | DI | MI | DO | FR | SA |
| MO | DI | MI | DO | FR | SA | SO |
| DI | MI | DO | FR | SA | SO | MO |
| MI | DO | FR | SA | SO | MO | DI |
| DO | FR | SA | SO | MO | DI | MI |
| FR | SA | SO | MO | DI | MI | DO |
| SA | SO | MO | DI | MI | DO | FR |

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

| | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|
| SO | MO | DI | MI | DO | FR | SA |
| MO | DI | MI | DO | FR | SA | SO |
| DI | MI | DO | FR | SA | SO | MO |
| MI | DO | FR | SA | SO | MO | DI |
| DO | FR | SA | SO | MO | DI | MI |
| FR | SA | SO | MO | DI | MI | DO |
| SA | SO | MO | DI | MI | DO | FR |

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

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

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Wichtige Informationen über kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK):

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Zoely und wofür wird es angewendet?

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

- Alle 24 weißen Filmtabellen sind wirkstoffhaltige Tabletten, die eine kleine Menge von zwei verschiedenen weiblichen Hormonen enthalten. Diese sind Nomegestrolacetat (ein Gelbkörperhormon) und Estradiol (ein Östrogen).
- Die 4 gelben Filmtabellen sind wirkstofffreie Tabletten, die keine Hormone enthalten und Placebotabletten genannt werden.
- Empfängnisverhütende Pillen, die, wie Zoely, zwei verschiedene Hormone enthalten, werden "kombinierte Pillen" genannt.
- Nomegestrolacetat (das Gestagen in Zoely) und Estradiol (das Östrogen in Zoely) wirken zusammen, um die Ovulation (Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock) zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit der Befruchtung einer freigesetzten Eizelle und damit einer Schwangerschaft zu verringern.

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

Allgemeine Hinweise

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

Bevor Sie mit der Einnahme von Zoely beginnen können, wird Ihr Arzt Sie zu Ihrer eigenen Krankengeschichte und zu jener naher Verwandter befragen, um Sie individuell zu der Behandlung zu beraten. Außerdem wird der Arzt den Blutdruck messen und, je nach persönlichem Zustand, möglicherweise weitere Tests durchführen.

Diese Gebrauchsinformation enthält eine Beschreibung der verschiedenen Situationen, in denen Sie die Pilleneinnahme abbrechen müssen oder in denen die Pille weniger Schutz vor einer Schwangerschaft bieten kann. In diesen Situationen sollten Sie keinen Geschlechtsverkehr haben oder zusätzlich nicht hormonelle Verhütungsmethoden wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode anwenden. Verwenden Sie nicht die Kalender- oder Temperaturmethode. Diese Methoden schützen möglicherweise nicht vor einer Schwangerschaft, da die Pille die monatlichen Temperaturschwankungen und Veränderungen des Gebärmutter schleims, die während des Monatszyklus auftreten, beeinflusst.

Wie andere hormonelle Verhütungsmittel bietet Zoely keinen Schutz vor Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (das zum erworbenen Immundefizienzsyndrom [AIDS] führen kann) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

Zoely darf nicht angewendet werden

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

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

- wenn Sie jemals Brustkrebs oder einen Krebs in den Geschlechtsorganen haben, hatten oder wenn der Verdacht darauf besteht;
- wenn Sie ein Meningeom haben oder bei Ihnen jemals ein Meningeom diagnostiziert wurde (ein im Allgemeinen gutartiger Tumor der Gewebeschicht zwischen Gehirn und Schädel);
- wenn bei Ihnen nicht abgeklärte Blutungen aus der Scheide auftreten;
- wenn Sie allergisch gegen Estradiol oder Nomegestrolacetat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zoely anwenden.

Wann sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden?

Suchen Sie dringend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie:

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

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

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

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

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

- ein angeborenes oder erworbenes Angioödem haben. Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Sie Symptome eines Angioödems bemerken, wie Schwellungen des Gesichts, der Zunge und/oder des Rachens und/oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Nesselsucht verbunden mit Atemproblemen. Mittel, die Östrogene enthalten, können Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern;
- an einer Epilepsie leiden (siehe Abschnitt 2 "Anwendung von Zoely zusammen mit anderen Arzneimitteln");
- eine Lebererkrankung (z. B. Gelbsucht) oder Gallenblasenerkrankung (z. B. Gallensteine) haben;
- Diabetes haben;
- eine Depression haben;
- Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung) haben;
- systemischen Lupus erythematoses (SLE - eine Krankheit, die Ihr Immunsystem betrifft) haben;
- ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS - eine Störung der Blutgerinnung, die zu Nierenversagen führt) haben;
- Sichelzellenanämie (eine vererbte Erkrankung der roten Blutkörperchen) haben;
- erhöhte Blutfettspiegel (Hypertriglyzeridämie) haben oder diese Erkrankung in Ihrer Familie vorgekommen ist. Hypertriglyzeridämie wurde mit einem erhöhten Risiko für eine Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) verbunden;
- wenn Sie in den Venen unter der Haut eine Entzündung haben (oberflächliche Thrombophlebitis);
- Varizen haben;
- eine Erkrankung haben, die während einer Schwangerschaft oder der vorangegangenen Anwendung von weiblichen Hormonen erstmals auftrat oder sich verschlechterte: z. B. Hörverlust, Porphyrie (eine Blutkrankheit), Herpes gestationis (während der Schwangerschaft auftretender Hauausschlag mit Bläschenbildung), Chorea minor (eine Erkrankung der Nerven mit unwillkürlich auftretenden Bewegungen);
- jemals Chloasma (gelblich-braune Pigmentflecken auf der Haut, sogenannte "Schwangerschaftsflecken", insbesondere im Gesicht) hatten. Wenn ja, dann sollten Sie übermäßiges Sonnenlicht oder UV-Strahlung meiden.

Informieren Sie Ihren Arzt ebenfalls, wenn:

- in der nahen Verwandtschaft jemand Brustkrebs hat oder hatte;
- wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen oder für eine längere Zeit bettlägerig sind (siehe Abschnitt 2 "Blutgerinnung");
- Sie vor kurzem entbunden haben, ist Ihr Risiko für Blutgerinnung erhöht. Fragen Sie Ihren Arzt, wie bald nach der Entbindung Sie mit der Einnahme von Zoely beginnen können.

BLUTGERINNSEL

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

Blutgerinnsel können auftreten

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

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

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

WIE MAN EIN BLUTGERINNSEL ERKENNT

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

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

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

BLUTGERINNSEL IN EINER VENE

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

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

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

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

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

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

Wie groß ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels?

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

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

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

| | Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels pro Jahr |
|--|--|
| Frauen, die keine kombinierte hormonelle Pille anwenden und nicht schwanger sind | Ungefähr 2 von 10.000 Frauen |
| Frauen, die eine Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthaltende kombinierte hormonelle Pille anwenden | Ungefähr 5-7 von 10.000 Frauen |
| Frauen, die Zoely anwenden | Etwa gleich wie mit bei anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, einschließlich Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptiva |

Faktoren, die Ihr Risiko für ein Blutgerinnssel in einer Vene erhöhen

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

Das Risiko ist erhöht:

- wenn Sie stark übergewichtig sind (Body-Mass-Index oder BMI über 30 kg/m²);
- wenn bei einem Ihrer nächsten Angehörigen in jungen Jahren (d. h. vor dem Alter von 50 Jahren) ein Blutgerinnssel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ aufgetreten ist. In diesem Fall haben Sie womöglich eine vererbte Blutgerinnungsstörung;
- wenn Sie operiert werden müssen oder aufgrund einer Verletzung oder Krankheit längere Zeit bettlägerig sind oder ein Bein eingegipst ist. Es kann nötig sein, dass die Anwendung von Zoely mehrere Wochen vor einer Operation oder bei eingeschränkter Beweglichkeit abgebrochen werden muss. Wenn Sie die Anwendung von Zoely abbrechen müssen, fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie die Anwendung wieder aufnehmen können.
- wenn Sie älter werden (insbesondere ab einem Alter von ungefähr 35 Jahren);
- wenn Sie vor wenigen Wochen entbunden haben.

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

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

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

BLUTGERINNSEL IN EINER ARTERIE

Was kann passieren, wenn sich in einer Arterie ein Blutgerinnssel bildet?

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

Faktoren, die Ihr Risiko für ein Blutgerinnssel in einer Arterie erhöhen

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

- mit zunehmendem Alter (über ca. 35 Jahre);
- **wenn Sie rauchen.** Bei der Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums wie Zoely wird geraten, mit dem Rauchen aufzuhören. Wenn Sie nicht mit dem Rauchen aufhören können und älter als 35 Jahre sind, kann Ihr Arzt Ihnen raten, eine andere Art von Verhütungsmittel anzuwenden;
- wenn Sie übergewichtig sind;
- wenn Sie einen hohen Blutdruck haben;

- wenn einer Ihrer nächsten Angehörigen in jungen Jahren (unter ca. 50 Jahren) einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatte. In diesem Fall könnten Sie ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall haben;
- wenn Sie oder einer Ihrer nächsten Angehörigen einen hohen Blutfettspiegel (Cholesterin oder Triglyzeride) haben;
- wenn Sie Migränen und insbesondere Migränen mit Aura bekommen;
- wenn Sie an Herzproblemen leiden (Erkrankung der Herzklappen, Rhythmusstörung sog. Vorhofflimmern);
- wenn Sie Diabetes haben.

Wenn mehr als eine dieser Gegebenheiten auf Sie zutrifft oder eine dieser Erkrankungen besonders schwer ist, kann Ihr Risiko für die Ausbildung eines Blutgerinnsels zusätzlich erhöht sein.

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

Krebs

Brustkrebs wurde bei Frauen, die kombinierte Verhütungsmittel anwenden, geringfügig häufiger erkannt. Es ist jedoch nicht bekannt, ob dies auf die kombinierten Pillen zurückzuführen ist. Dies kann zum Beispiel auch darauf zurückzuführen sein, dass Tumoren vermehrt bei Frauen, die die kombinierte Pille einnehmen, erkannt werden, weil sie sich öfter einer Brustuntersuchung durch ihren Arzt unterziehen. Nach Absetzen der kombinierten Pille nimmt das erhöhte Risiko allmählich ab. Es ist wichtig, dass Sie regelmäßig Ihre Brüste untersuchen und Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Knoten ertasten. Berichten Sie Ihrem Arzt auch, wenn eine nahe Verwandte Brustkrebs hat oder jemals hatte (siehe Abschnitt 2 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen").

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

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

Meningo

Die Anwendung von Nomegestrolacetat steht in Verbindung mit der Entstehung von im Allgemeinen gutartigen Tumoren der Gewebeschicht zwischen Gehirn und Schädel (Meningo). Das Risiko hierfür steigt insbesondere dann an, wenn Sie Nomegestrolacetat in hohen Dosierungen über längere Zeit (mehrere Jahre) anwenden. Wenn bei Ihnen ein Meningo diagnostiziert wird, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Zoely abbrechen (siehe Abschnitt „Zoely darf nicht angewendet werden“). Wenn Sie folgende Symptome bemerken, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren: Sehstörungen (zum Beispiel Doppelsehen oder Verschwommensehen), Hörverlust oder Klingeln in den Ohren, Verlust des Geruchssinns, stetig schlimmer werdende Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schwächegefühl in Armen oder Beinen.

Psychiatrische Erkrankungen

Manche Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel wie Zoely anwenden, berichten über Depression oder depressive Verstimmung. Depressionen können schwerwiegend sein und gelegentlich zu Selbsttötungsgedanken führen. Wenn bei Ihnen Stimmungsschwankungen und depressive Symptome auftreten, lassen Sie sich so rasch wie möglich von Ihrem Arzt medizinisch beraten.

Labortests

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

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Zoely zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie außerdem anderes medizinisches Fachpersonal, das Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreibt oder an Sie ausgibt, dass Sie Zoely anwenden.

- Es gibt Arzneimittel, die die empfängnisverhütende Wirkung von Zoely herabsetzen oder unerwartete Blutungen auslösen. Dies ist bekannt für Arzneimittel zur Behandlung von:
 - Epilepsie (z. B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat);
 - Tuberkulose (z. B. Rifampicin);
 - HIV-Infektion (z. B. Rifabutin, Ritonavir, Efavirenz);
 - Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion (z. B. Proteasehemmer);
 - anderen Infektionen (z. B. Griseofulvin);
 - Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge, als pulmonale arterielle Hypertonie bezeichnet (Bosentan).
- Das pflanzliche Mittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) kann ebenfalls die Wirksamkeit von Zoely herabsetzen. Fragen Sie zuerst bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie während der Anwendung von Zoely pflanzliche Mittel anwenden wollen, die Johanniskraut enthalten.
- Wenn Sie Arzneimittel oder pflanzliche Präparate einnehmen, die die Wirksamkeit von Zoely herabsetzen könnten, sollte zusätzlich eine empfängnisverhütende Barrieremethode angewendet werden. Andere Arzneimittel können die Wirksamkeit von Zoely bis zu 28 Tage, nachdem Sie die Anwendung beenden, beeinflussen. Deshalb ist es notwendig, die zusätzliche empfängnisverhütende Barrieremethode ebenso lange anzuwenden.
- Einige Arzneimittel können die Wirkstoffkonzentrationen von Zoely im Blut erhöhen. Die Wirksamkeit der Pille bleibt bestehen, informieren Sie jedoch Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzerkrankungen anwenden, die Ketoconazol enthalten.
- Zoely kann auch Einfluss auf die Wirksamkeit anderer Arzneimittel haben, wie zum Beispiel auf das Antiepileptikum Lamotrigin.
- Die Kombinationsbehandlungen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und Glecacrevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) können bei Frauen, die KHK anwenden, welche Ethinylestradiol enthalten, erhöhte Leberwerte in Bluttests (Anstieg des Leberenzym ALT) verursachen. Zoely enthält Estradiol anstelle von Ethinylestradiol. Es ist nicht bekannt, ob bei Anwendung von Zoely zusammen mit dieser Kombinationsbehandlung gegen HCV ein Anstieg des Leberenzym ALT auftreten kann. Ihr Arzt wird Sie gerne beraten.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Die Anwendung von Zoely während der Stillzeit wird üblicherweise nicht empfohlen. Wenn Sie während der Stillzeit die Pille anwenden wollen, sollten Sie bei Ihrem Arzt nachfragen.

Vor der Einnahme von Arzneimitteln sollten Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nachfragen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Zoely enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Zoely anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wann und wie werden die Tabletten eingenommen

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

Beginnen Sie eine neue Blisterpackung Zoely immer mit der als Nummer 1 gekennzeichneten, weißen wirkstoffhaltigen Tablette in der linken oberen Ecke (siehe "Start"). Wählen Sie von den sieben Klebeetiketten, die die Wochentage anzeigen, das aus der grauen Spalte aus, das mit dem Wochentag beginnt, an dem Sie die Tabletteneinnahme beginnen. Wenn Sie zum Beispiel an einem Mittwoch beginnen, so verwenden Sie das Tagesetikett, das mit "MI" beginnt. Bringen Sie dieses auf der Blisterpackung direkt über der Reihe mit den weißen wirkstoffhaltigen Tabletten auf die Worte "Tagesetikett hier aufkleben" an. Dadurch ist es Ihnen möglich zu kontrollieren, ob Sie täglich Ihre Tablette eingenommen haben.

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

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

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

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

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

Wenn Sie im vergangenen Monat kein Empfängnisverhütungsmittel mit Hormonen angewendet haben

Beginnen Sie Zoely am ersten Tag des Monatszyklus (das ist der erste Tag Ihrer Periode). Wenn Sie Zoely am ersten Tag Ihrer Periode beginnen, sind Sie sofort vor einer Schwangerschaft geschützt. Sie müssen keine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden.

Wechsel von einem anderen kombinierten hormonellen Empfängnisverhütungsmittel (kombinierte Pille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Sie können mit Zoely vorzugsweise nach dem Tag beginnen, an dem Sie die letzte wirkstoffhaltige Tablette (die letzte Tablette, die den Wirkstoff enthält) aus der Blisterpackung Ihrer bisher verwendeten Pille eingenommen haben (das bedeutet: ohne tablettenfreie Pause). Enthält die Blisterpackung der bisher verwendeten Pille auch Tabletten ohne Wirkstoff (Placebotabletten), können Sie mit der Einnahme von Zoely nach dem Tag beginnen, an dem Sie die letzte **wirkstoffhaltige** Tablette eingenommen haben (wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Tablette dies ist, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker). Sie können auch später mit Zoely beginnen, spätestens jedoch am Tag

folgend der üblichen tablettenfreien Pause Ihrer bisher verwendeten Pille (oder nach dem Tag, an dem Sie die letzte wirkstofffreie Tablette Ihrer bisher verwendeten Pille eingenommen haben). Haben Sie bisher einen Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so ist es am besten, wenn Sie Zoely an dem Tag beginnen, an dem der Vaginalring oder das Pflaster entfernt wird. Sie können die Einnahme auch spätestens an dem Tag beginnen, an dem Sie die Anwendung eines neuen Vaginalrings oder eines Pflasters starten würden.

Wenn Sie diese Anweisungen befolgen, ist es nicht notwendig, dass Sie eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Schutz besteht, fragen Sie bitte Ihren Arzt zum Rat.

Wechsel von einer reinen Gestagen-Pille (Minipille)

Sie können an jedem beliebigen Tag von der reinen Gestagen-Pille wechseln und am nächsten Tag mit Zoely beginnen. Sie müssen aber während der ersten 7 Tage der Einnahme von Zoely zusätzlich eine Barrieremethode (zum Beispiel ein Kondom) zur Empfängnisverhütung anwenden.

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

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

Nach einer Geburt

Sie können mit der Einnahme von Zoely zwischen dem 21. und 28. Tag nach der Geburt beginnen. Beginnen Sie später als 28 Tage nach der Geburt, so müssen Sie während der ersten 7 Tage der Einnahme von Zoely zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung (zum Beispiel ein Kondom) anwenden. Hatten Sie nach der Geburt Sex, bevor Sie mit der Einnahme von Zoely beginnen, müssen Sie zuerst eine Schwangerschaft sicher ausschließen können oder Ihre nächste Periode abwarten.

Wenn Sie stillen und nach einer Geburt mit Zoely beginnen wollen, beachten Sie bitte auch Abschnitt 2 "Schwangerschaft und Stillzeit".

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

Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch

Befolgen Sie den Rat Ihres Arztes.

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Zoely vergessen haben

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

- Wenn Sie die übliche Einnahmezeit um **weniger als 24 Stunden** überschritten haben, bleibt der Schutz vor einer Schwangerschaft bestehen. Nehmen Sie die Tablette so bald wie möglich ein und nehmen Sie anschließend die nächsten Tabletten wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn Sie die übliche Einnahmezeit um **24 Stunden oder länger** überschritten haben, kann der Schutz der Pille vor einer Schwangerschaft eingeschränkt sein. Je mehr Tabletten Sie vergessen haben, desto höher ist Ihr Risiko, schwanger zu werden. Das Risiko, schwanger zu werden, ist besonders hoch, wenn Sie die **weißen** wirkstoffhaltigen Tabletten am Anfang oder am Ende der Blisterpackung vergessen. Deshalb sollten Sie die nachstehenden Anweisungen befolgen.

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

Nehmen Sie die weiße wirkstoffhaltige Tablette, die vergessen wurde, so bald wie möglich ein (auch wenn dies bedeutet, dass Sie gleichzeitig zwei Tabletten einnehmen müssen), und nehmen Sie dann die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Wenden Sie jedoch solange eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung (zum Beispiel ein Kondom) als zusätzliche Schutzmaßnahme an, bis Sie die Tabletten über einen Zeitraum von 7 Tagen in Folge korrekt eingenommen haben.

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

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

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

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

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

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

Möglichkeit 1: Nehmen Sie die letzte weiße wirkstoffhaltige Tablette, die vergessen wurde, so bald wie möglich ein (auch wenn dies bedeutet, dass Sie gleichzeitig zwei Tabletten einnehmen müssen), und nehmen Sie dann die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein. Beginnen Sie eine neue Blisterpackung, sobald Sie die weißen wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung aufgebraucht haben, d. h. **Sie lassen die gelben Placebotabletten aus**. Ihre Periode könnte so lange aussetzen, bis Sie mit der Einnahme der gelben Placebotabletten aus der zweiten Blisterpackung beginnen. Während der Einnahmezeit der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten könnten jedoch leichte oder menstruationsähnliche Blutungen auftreten.

Möglichkeit 2: Beenden Sie die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten und nehmen Sie maximal 3 Tage lang die gelben Placebotabletten ein, sodass die Summe aus Placebotabletten plus vergessener, weißer wirkstoffhaltiger Tabletten höchstens 4 ergibt. Am Ende der Einnahme der gelben Placebotabletten beginnen Sie die nächste Blisterpackung.

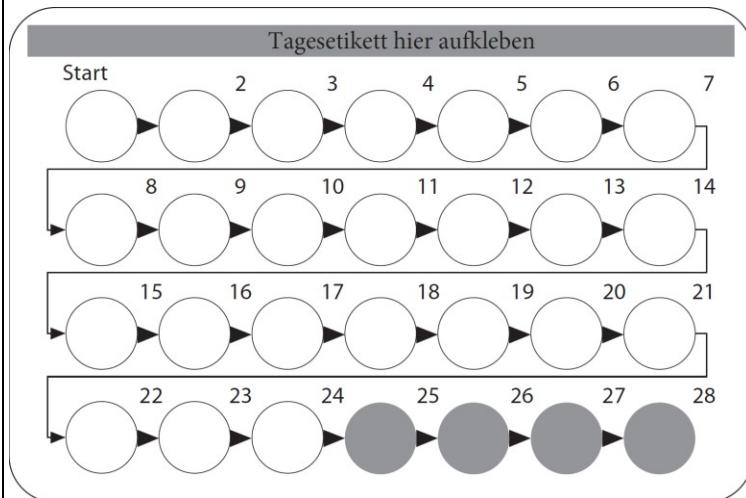
Wenn Sie sich nicht mehr daran erinnern können, wie viele weiße wirkstoffhaltige Tabletten Sie vergessen haben, so befolgen Sie Möglichkeit 1. Wenden Sie so lange eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, als zusätzliche Schutzmaßnahme an, bis Sie die Tabletten über einen Zeitraum von 7 Tagen in Folge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

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

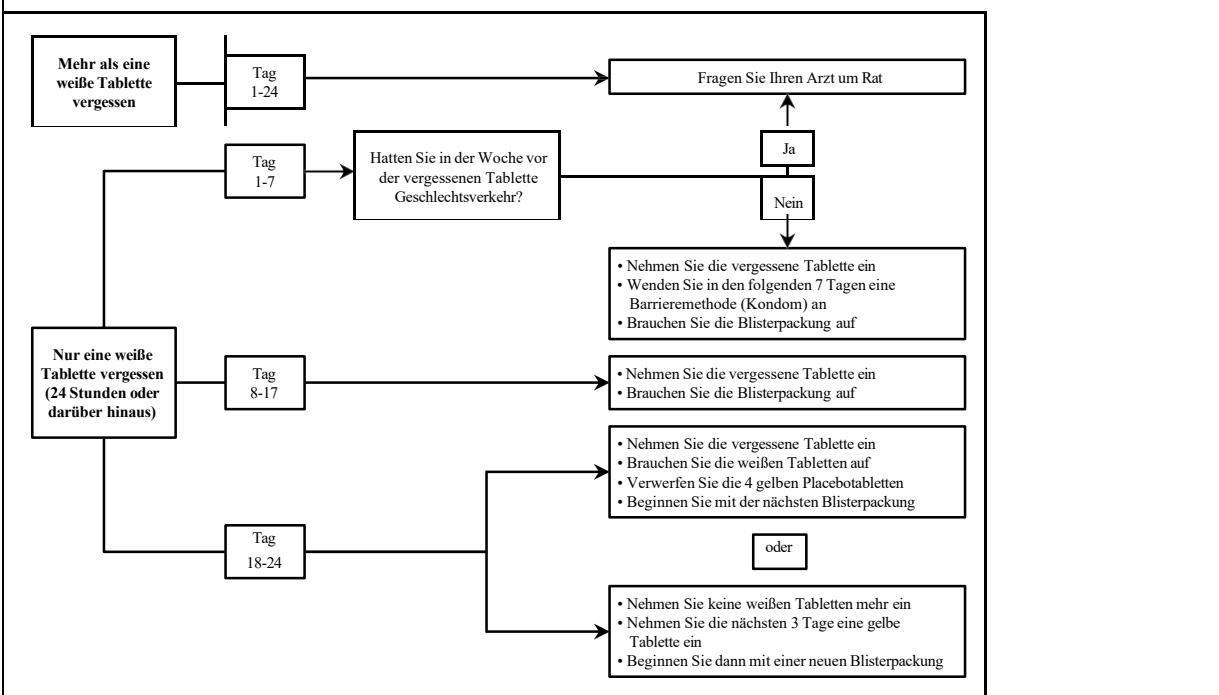
Die folgenden Anweisungen gelten nur, wenn die Einnahme der gelben Placebotabletten vergessen wurde:

Die letzten 4 gelben Tabletten in der vierten Reihe sind Placebotabletten, die keine Wirkstoffe enthalten. Wenn Sie die Einnahme einer dieser Tabletten vergessen, bleibt der Schutz vor Schwangerschaft durch Zoely erhalten. Verwerfen Sie die gelbe(n) Placebotablette(n), die Sie vergessen haben einzunehmen, und beginnen Sie zur gewohnten Zeit mit der Einnahme der Tabletten der nächsten Blisterpackung.

Abbildung



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



Wenn Sie erbrechen oder schweren Durchfall haben

Wenn Sie innerhalb von 3 - 4 Stunden nach Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten erbrechen oder schweren Durchfall haben, besteht das Risiko, dass der Wirkstoff in Zoely möglicherweise nicht vollständig von Ihrem Körper aufgenommen wird. Es entsteht eine ähnliche Situation wie bei vergessener Einnahme einer weißen wirkstoffhaltigen Tablette. Nach Erbrechen oder Durchfall müssen Sie so bald wie möglich eine weitere weiße wirkstoffhaltige Tablette aus einer

Reservepackung einnehmen. Falls möglich, nehmen Sie diese *innerhalb von 24 Stunden* nach Ihrer üblichen Einnahmezeit ein. Nehmen Sie die nächste Tablette zur üblichen Zeit ein. Ist dies nicht möglich oder sind bereits 24 Stunden oder mehr vergangen, befolgen Sie die Anweisungen unter "Wenn Sie die Einnahme von Zoely vergessen haben". Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie schweren Durchfall haben.

Die gelben Tabletten sind Placebotabletten, die keine Wirkstoffe enthalten. Wenn Sie innerhalb von 3 - 4 Stunden nach Einnahme einer gelben Placebotablette erbrechen oder schweren Durchfall haben, bleibt der Schutz vor einer Schwangerschaft durch Zoely bestehen.

Wenn Sie Ihre Periode hinauszögern möchten

Auch wenn es nicht empfehlenswert ist, können Sie Ihre Periode hinauszögern, indem Sie die gelben Placebotabletten in der vierten Reihe auslassen und sofort eine neue Blisterpackung Zoely beginnen. Während Sie diese zweite Blisterpackung anwenden, können Sie leichte oder einer Periode ähnelnde Blutungen haben. Wenn Sie möchten, dass Ihre Periode einsetzt, während Sie die zweite Blisterpackung verwenden, so beenden Sie die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten und beginnen Sie mit der Einnahme der gelben Placebotabletten. Beenden Sie diese zweite Blisterpackung mit der Einnahme der 4 gelben Placebotabletten und beginnen Sie dann die nächste (dritte) Blisterpackung. **Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.**

Wenn Sie den ersten Tag Ihrer Periode ändern wollen

Wenn Sie die Tabletten nach Anweisung einnehmen, beginnt Ihre Periode an den Tagen, an denen Sie die Placebotabletten einnehmen. Wenn Sie diesen Tag ändern müssen, so verringern Sie die Anzahl der Tage, an denen Sie die gelben Placebotabletten einnehmen (erhöhen Sie jedoch nie die Anzahl – 4 Tage sind das Maximum). Zum Beispiel: Wenn Sie mit der Einnahme der gelben Placebotabletten an einem Freitag beginnen, und Sie möchten dies auf einen Dienstag (3 Tage früher) verschieben, so müssen Sie 3 Tage früher als gewohnt eine neue Blisterpackung beginnen. Es kann sein, dass Sie während der verkürzten Einnahmedauer der gelben Placebotabletten keine Blutung haben. Während der Tage, an denen Sie die weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der nächsten Blisterpackung einnehmen, könnten leichte oder menstruationsähnliche Blutungen auftreten. **Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.**

Wenn unerwartete Blutungen auftreten

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

Wenn eine oder mehrere Perioden ausgeblieben sind

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Zoely beenden

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

Wenn Sie die Einnahme von Zoely aufgrund eines Kinderwunsches beenden, ist es am besten, eine normale Monatsblutung abzuwarten, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies wird Ihnen helfen, den Geburtstermin zu errechnen.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- gesundheitsschädliche Blutgerinnsel in einer Vene oder Arterie, zum Beispiel:
 - in einem Bein oder Fuß (d. h. TVT)
 - in einer Lunge (d. h. PE)
 - Herzinfarkt

- Schlaganfall
- Mini-Schlaganfall oder vorübergehende, einem Schlaganfall ähnelnde Symptome, die als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet werden
- Blutgerinnsel in der Leber, dem Magen/Darm, den Nieren oder dem Auge.

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

- verminderter Appetit
- vermehrtes sexuelles Verlangen
- Aufmerksamkeitsstörungen
- trockene Augen, Kontaktlinsenunverträglichkeit
- Mundtrockenheit
- gelb-braune Pigmentflecken, vorwiegend im Gesicht, vermehrte Körperbehaarung
- Geruch aus der Scheide, Beschwerden in der Scheide oder im Schambereich
- Hunger
- Erkrankung der Gallenblase

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über ~~das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen~~ anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zoely aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zoely enthält

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

Gelbe Placebo-Filmtabletten: Die Tabletten enthalten keine Wirkstoffe.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 "Zoely enthält Lactose"), mikrokristalline Cellulose (E 460), Crospovidon (E 1201), Talkum (E 553b), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 572) und hochdisperzes Siliciumdioxid

Filmüberzug (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten):

Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 und Talkum (E 553b)

Filmüberzug (gelbe Placebotabletten):

Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b),

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Wie Zoely aussieht und Inhalt der Packung

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

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

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

Packungsgrößen: 28, 84, 168 und 364 Filmtabellen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irland

Hersteller

Delpharm Lille S.A.S.

Parc d'Activités Roubaix-Est

22 Rue de Toufflers

CS 50070

59452 LYS-LEZ-LANNOY

Frankreich

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Krakow

Polen

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss

Niederlande

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Estradiol / Nomegestrolacetat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen**

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus klinischen Studien über Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln, die bei der Behandlung von Hepatitis C eingesetzt werden und zu einer erheblichen Erhöhung der Leberenzyme führen, insbesondere der neu hinzugefügten Kontraindikation zwischen Ethinylestradiol und Sofosburvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, die im Rahmen des PSUSA-Verfahrens für Chlormadinon/Ethinylestradiol² angenommen und durch einen CMDh-Beschluss³ auf alle ethinylestradiolhaltigen Produkte ausgedehnt wurde, in Anbetracht der früheren Empfehlungen, in denen die Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und Kombinationen von Arzneimitteln gegen das Hepatitis-C-Virus (Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin) und Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir)) auf estradiolhaltige Produkte extrapoliert wurden^{4,5} und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass eine Wechselwirkung zwischen Estradiol/Nomegestrol und Sofosburvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, die zu Störungen der Leberfunktion führt, zumindest eine realistische Möglichkeit darstellt. Es werden Aktualisierungen der Produktinformationen vorgeschlagen, um diese Wechselwirkung mit Vosevi zu berücksichtigen (4.4 und 4.5). Darüber hinaus sollte die bestehende Erwähnung einer Wechselwirkung zwischen Viekirax und Nomegestrol/Estradiol korrigiert werden, da während der Entwicklung von Viekirax das untersuchte Regime *Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin war und nicht Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir*^{6,7}.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Nomegestrol/Estradiol enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Diese Empfehlung sollte auch für alle estradiolhaltigen Produkte gelten, insbesondere für die HRT-Core SPC.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Estradiol/Nomegestrolacetat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels (der Arzneimittel), das (die) Estradiol/Nomegestrolacetat enthält (enthalten), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen zu ändern.

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