

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bílé aktivní potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje nomegestroli acetat 2,5 mg a estradiolum 1,5 mg (jako estradiolum hemihydricum).

Žluté potahované tablety s placebem: tableta neobsahuje léčivé látky.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna bílá aktivní potahovaná tableta obsahuje 57,71 mg monohydrátu laktózy.

Jedna žlutá potahovaná tableta s placebem obsahuje 61,76 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Aktivní potahované tablety: bílé, kulaté a na obou stranách jsou označeny „ne”.

Potahované tablety s placebem: žluté, kulaté a na obou stranách jsou označeny „p”.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

Ačkoli nejsou údaje od pacientek s renální nedostatečností k dispozici, renální nedostatečnost pravděpodobně neovlivňuje eliminaci nomegestrol-acetátu a estradiolu.

### *Porucha funkce jater*

U pacientek s jaterní nedostatečností nebyla provedena žádná klinická hodnocení. Protože u pacientek se závažným jaterním onemocněním může být narušen metabolismus steroidních hormonů, použití přípravku Zoely není u těchto žen indikováno, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí do normálního rozmezí (viz bod 4.3).

### Způsob podání

Perorální podání.

### *Jak se přípravek Zoely užívá*

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

### *Jak zahájit užívání přípravku Zoely*

*Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)*

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

*Přechod z jiného kombinovaného hormonálního antikoncepčního přípravku (kombinovaná perorální antikoncepce (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)*

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

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

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

### *Užívání po potratu v prvním trimestru*

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

### *Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Doporučuje se, aby ženy zahájily užívání 21. až 28. den po porodu nebo potratu v druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, doporučuje se, aby byla navíc použita bariérová metoda antikoncepce po dobu prvních 7 dnů nepřerušovaného užívání bílých aktivních tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, mělo by být před zahájením užívání COC vyloučeno těhotenství nebo by měla žena počkat do prvního menstruačního krvácení. Kojící ženy viz bod 4.6.

### *Postup při vynechání tablet*

Následující doporučení se týká pouze vynechání bílých aktivních tablet:

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

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

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

#### *1. - 7. den*

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

#### *8. - 17. den*

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

#### *18. - 24. den*

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

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

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

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

#### *Vynechání žlutých tablet s placebem*

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

### Doporučení v případě gastrointestinálních potíží

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

Dojde-li během 3 – 4 hodin po užití bílých tablet ke zvracení, tableta se má považovat za vynechanou a má se co nejdříve užít tableta nová. Nová tableta má být užita, pokud možno, během 24 hodin od obvyklé doby užívání tablet. Následující tableta má být užita v obvyklou dobu. Jestliže uplyne 24 hodin a více od užití poslední tablety, platí doporučení pro vynechání tablet uvedená v bodě 4.2 „Doporučení pro případ vynechání tablet“. Nechce-li žena narušit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít navíc bílou tabletu/bílé tablety z jiného balení.

### Jak posunout nebo oddálit krvácení

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

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

## **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů.

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

- Přítomnost nebo riziko žilní tromboembolie (VTE)
  - Žilní tromboembolie - současná žilní tromboembolie (léčená pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);
  - Známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolii, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficitu antitrombinu III, deficitu proteinu C, deficitu proteinu S;
  - Velký chirurgický zákrok s prodlouženou imobilizací (viz bod 4.4);
  - Vysoké riziko žilní tromboembolie v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriální tromboembolie (ATE)
  - Arteriální tromboembolie - současná arteriální tromboembolie, anamnéza arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - Cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - Známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriální tromboembolii, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - Vysoké riziko arteriální tromboembolie v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze bylo-li spojeno s vážnou hypertriglyceridemií.

- Závažné jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Diagnostikované nebo suspektní maligní nádory ovlivnitelné sexuálními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů).
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Varování

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

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Zoely ukončit. Všechny údaje uvedené níže vychází z epidemiologických údajů získaných u CHC obsahujících ethinylestradiol. Přípravek Zoely obsahuje 17 $\beta$ -estradiol. Vzhledem k tomu, že nejsou dosud k dispozici žádné epidemiologické údaje o CHC obsahujících estradiol, uvedená upozornění jsou považována za platná pro použití přípravku Zoely.

##### Riziko žilní tromboembolie (VTE)

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

##### Rizikové faktory VTE

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

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

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

#### **Tabulka: Rizikové faktory VTE**

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

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

#### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu). Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a namodralé zbarvení končetin. Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

### **Riziko arteriální tromboembolie (ATE)**

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

### **Rizikové faktory ATE**

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

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

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

### **Příznaky ATE**

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závrať, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;



- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo mdloby s nebo bez záchvatu.

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

### Nádory

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

### Hepatitida C

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

### Ostatní stavy

- U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.
- Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, je klinicky významný vzestup vzácný. Vztah mezi užíváním COC a klinickou hypertenzí nebyl zjištěn. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař COC vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.

- O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.
- U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény příznaky angioedému indukovat nebo exacerbovat.
- Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.
- Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahujících < 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště v prvních měsících užívání.
- V souvislosti s užíváním COC byla zaznamenána Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a zhoršení deprese.
- Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.
- Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměly tento léčivý přípravek užívat.
- Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

### **Lékařské vyšetření/konzultace**

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

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

Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

### **Snížená účinnost**

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

### **Kontrola cyklu**

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

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

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

#### Laboratorní testy

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Interakce

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

#### Vliv dalších léčivých přípravků na přípravek Zoely

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

Jaterní metabolismus: Mohou se objevit interakce s látkami, které indukují enzymy CYP450, což může vést ke snížení koncentrací pohlavních hormonů a poklesu účinnosti přípravků s kombinovanou hormonální antikoncepcí, včetně Zoely. Tyto látky zahrnují především antikonvulziva (např. karbamazepin, topiramát, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamát); antiinfekční léčiva (např. rifampicin, rifabutin, griseofulvin); třezalku tečkovanou; bosentan a inhibitory proteázy HIV nebo viru hepatitidy C (HCV) (např. ritonavir, boceprevir, telaprevir) a non-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz).

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

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

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

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

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

#### Vliv přípravku Zoely na jiné léčivé přípravky

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

#### Další interakce

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Užívání přípravku Zoely během těhotenství není indikováno.

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

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

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

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

### Kojení

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

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

#### Fertilita

Přípravek Zoely je indikován k prevenci otěhotnění. Informace týkající se návratu fertility najdete v bodě 5.1.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn profilu bezpečnosti

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

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Všechny nežádoucí účinky léku jsou uvedeny podle třídy orgánového systému a četnosti; velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ).

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek podle MedDRA terminologie <sup>1</sup>			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu, retence tekutin	snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy		snížení libida, deprese/pokles nálady, změny nálady		zvýšení libida
Poruchy nervového systému		bolest hlavy, migréna		cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, poruchy pozornosti
Poruchy oka				nesnášenlivost kontaktních čoček, suché oko
Cévní poruchy			návaly horka	žilní tromboembolie
Gastrointestinální poruchy		nevolnost	abdominální distenze	sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest				cholelitiáza cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	akné		zvýšené pocení, alopecie, svědění, suchá kůže, zvýšený mazotok (seborea)	chloasma, hypertrichóza

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek podle MedDRA terminologie <sup>1</sup>			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			pocit tíhy	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	abnormální krvácení z vysazení	metrorhagie, menorhagie, bolest prsů, bolest v pánvi	hypomenorea, otok prsů, galaktorea, děložní křeče, premenstruační syndrom, zvětšení prsů, dyspareunie, vulvovaginální suchost	vaginální zápach, vulvovaginální diskomfort
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			podrážděnost, otok	hlad
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	zvýšení hladiny jaterních enzymů	

<sup>1</sup> Jsou zde zmíněny nejvhodnější termíny MeDRA popisu nežádoucích účinků. Synonyma a související stavy nejsou uvedeny, ale měly by být též brány v úvahu.

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## 4.9 Předávkování

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, gestageny a estrogeny, fixní kombinace, ATC kód: G03A A14

#### Mechanismus účinku

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

Estrogen obsažený v přípravku Zoely je 17 $\beta$ -estradiol, což je přirozený estrogen, který je identický s endogenním humánním 17 $\beta$ -estradiolem.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Nomegestrol acetát

#### *Absorpce*

Perorálně podávaný nomegestrol acetát se rychle vstřebává.

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

#### *Distribuce*

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

### *Biotransformace*

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

### *Eliminace*

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

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

### *Linearita*

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

### *Ustálený stav*

Farmakokinetika nomegestrol acetátu není ovlivněna SHBG.

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

### *Lékové interakce*

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

## Estradiol

### *Absorpce*

Estradiol podléhá významnému efektu prvního průchodu (first pass efekt) po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost je okolo 1 %. Nebyl pozorován žádný významný účinek potravy na biologickou dostupnost estradiolu.

### *Distribuce*

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

### *Biotransformace*

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

### *Eliminace*

Estradiol je rychle eliminován z cirkulace. V důsledku metabolismu a enterohepatální cirkulace se vyskytuje velká cirkulující zásoba estrogen sulfátů a glukuronidů. To vede k vysoce variabilnímu podle počátku upravenému eliminačnímu poločasu estradiolu, který je kalkulovaný po intravenózním podání na  $3.6 \pm 1.5$  hodiny.



#### *Ustálený stav*

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pediatrická populace*

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

##### *Vliv poruchy funkce ledvin*

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

##### *Vliv poruchy funkce jater*

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

##### *Etnické skupiny*

Nebyly provedeny žádné oficiální studie hodnotící farmakokinetiku u etnických skupin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity opakovaných dávek estradiolu, nomegestrol acetátu nebo jejich kombinace prokázaly očekávané estrogenní a gestagenní účinky.

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Krospovidon (E1201)

Mastek (E553b)

Magnesium-stearát (E572)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potahová vrstva tablety (bílé aktivní potahované tablety)

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

#### Potahová vrstva tablety (žluté tablety s placebem)

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

#### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

#### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/690/001

EU/1/11/690/002

EU/1/11/690/003

EU/1/11/690/004

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. července 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 21. dubna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

### **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nizozemsko

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

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

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

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Prospektivní observační studie pro vyhodnocení zejména rizika venózní tromboembolie (VTE) a arteriální tromboembolie (ATE) u uživatelék nomegestrolu/estradiolu v porovnání s rizikem VTE u uživatelék kombinované perorální antikoncepce obsahující levonorgestrel. Předložení závěrečné zprávy o studii	30. června 2020

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Další informace viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Držitel rozhodnutí o registraci:  
Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

zoely

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Theramex Ireland Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

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

<b>ARCH S DENNÍMI ŠTÍTKY VČETNĚ NÁLEPEK POSKYTOVANÝ S PŘÍBALOVOU INFORMACÍ</b>
--

Arch s denními štítky

Zvolte denní štítek, který začíná Vaším úvodním dnem.

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

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

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

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

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

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

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Zoely 2,5 mg/1,5 mg potahované tablety** Nomegestrol acetat/estradiolum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

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

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek Zoely a k čemu se používá**

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

- Všechny bílé potahované tablety (24 tablet) jsou aktivní tablety, které obsahují malé množství dvou různých ženských hormonů. Tyto hormony jsou nomegestrol acetát (gestagen) a estradiol (estrogen).
- 4 žluté tablety jsou neaktivní tablety, které neobsahují žádné hormony a označují se jako tablety s placebem.
- Antikoncepční pilulky, jako je Zoely, které obsahují dva různé hormony se označují jako „kombinované pilulky“.
- Estradiol, což je estrogen v přípravku Zoely, je identický s hormonem, který je produkován Vašimi vaječníky v průběhu menstruačního cyklu.
- Nomegestrol acetát, gestagen v přípravku Zoely, je odvozený od hormonu progesteronu. Progesteron je produkován Vašimi vaječníky v průběhu menstruačního cyklu.

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

### Obecné poznámky

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

Než budete moci začít přípravek Zoely užívat, Váš lékař Vám položí několik otázek ohledně Vašeho zdravotního stavu a zeptá se na onemocnění, která se mohla vyskytnout ve Vaší rodině. Lékař Vám také změří krevní tlak a v závislosti na Vašem stavu může také provést některá další vyšetření.

V této příbalové informaci je popsáno několik situací, za kterých byste měla přerušit užívání pilulek nebo za kterých může být spolehlivost pilulek snížena. V těchto situacích byste se měla vyhnout pohlavnímu styku nebo byste měla použít ještě jinou nehormonální antikoncepční metodu, např. kondom nebo jinou bariérovou metodu. Nepoužívejte metodu neplodných dní nebo metodu měření bazální teploty. Tyto metody mohou být nespolehlivé, protože pilulky ovlivňují obvyklé změny teplot a složení cervikálního hlenu děložního hrdla, které se objevují během menstruačního cyklu.

**Přípravek Zoely, stejně jako jiná hormonální antikoncepce, nechrání před HIV infekcí (AIDS) nebo před jinými pohlavně přenosnými chorobami.**

### Kdy byste neměla užívat přípravek Zoely

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

- pokud máte (nebo jste měla) krevní sraženinu v krevní cévě ve svých nohách (hluboká žilní trombóza, DVT), Vašich plicích (plicní embolie, PE) nebo v jiných orgánech;
- pokud víte, že máte poruchu postihující Vaši krevní srážlivost - například deficit proteinu C, deficit proteinu S, deficit antitrombinu III, faktor V Leiden nebo antifosfolipidové protilátky;
- pokud potřebujete operaci nebo dlouhou dobu nechodíte (viz bod „Krevní sraženiny“);
- pokud jste někdy měla srdeční záchvat nebo cévní mozkovou příhodu;
- pokud máte (nebo jste někdy měla) anginu pectoris (stav, který způsobuje těžkou bolest na hrudi a může být první známkou srdečního záchvatu) nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA – dočasné příznaky cévní mozkové příhody);
- pokud máte některá z následujících onemocnění, která mohou zvyšovat Vaše riziko sraženiny v tepnách:
  - těžký diabetes s poškozením krevních cév;
  - velmi vysoký krevní tlak;
  - velmi vysokou hladinu tuku v krvi (cholesterol nebo triglyceridy);
  - onemocnění označované jako hyperhomocysteinemie;
- pokud máte (nebo jste měla) typ migrény označovaný jako „migréna s aurou“;
- pokud máte (měla jste) zánět slinivky břišní (pankreatitidu) související s vysokými hladinami tuku v krvi;
- pokud máte (měla jste) závažné onemocnění jater a Vaše játra zatím nepracují normálně;
- pokud máte (měla jste) nezhoubný nebo zhoubný nádor jater;
- pokud máte (měla jste) nebo můžete mít zhoubný nádor prsu nebo pohlavních orgánů;
- pokud máte jakékoli nevysvětlitelné krvácení z pochvy;
- jestliže jste alergická na estradiol nebo nomegestrol acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

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

## **Kdy je třeba zvláštní opatrnost při užívání přípravku Zoely**

Kdy byste měla kontaktovat svého lékaře?

### Vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc

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

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

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

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

Pokud se stav vyvine nebo se zhorší během užívání přípravku Zoely, měla byste také informovat svého lékaře.

- pokud máte dědičný angioedém. Vyhledejte svého lékaře okamžitě, jestliže se u Vás objeví příznaky angioedému, jako je například otok obličej, jazyka a/nebo hrdla a/nebo obtíže s polykáním nebo kopřivka spolu s obtížemi s dýcháním. Přípravky obsahující estrogeny mohou indukovat nebo zhoršovat příznaky angioedému;
- pokud blízký(á) příbuzný(á) má nebo měl(a) zhoubný nádor prsu;
- pokud máte epilepsii (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a Zoely“);
- pokud máte onemocnění jater (například žloutenku) nebo onemocnění žlučníku (například žlučové kameny);
- pokud máte diabetes;
- pokud máte depresi;
- pokud máte Crohnovu chorobu nebo ulcerózní kolitidu (chronické zánětlivé střevní onemocnění);
- pokud máte systémový lupus erythematoses (SLE - onemocnění, které postihuje Váš přirozený obranný systém);
- pokud máte hemolyticko-uremický syndrom (HUS - porucha srážení krve, která vede k selhání ledvin);
- pokud máte srpkovitou anemii (dědičné onemocnění červených krvinek);
- pokud máte zvýšené hladiny tuku v krvi (hypertriglyceridemii) nebo pozitivní rodinnou anamnézu tohoto onemocnění. Hypertriglyceridemie souvisí se zvýšeným rizikem rozvoje pankreatitidy (zánětu slinivky břišní);
- pokud potřebujete operaci nebo dlouhou dobu nechodíte (viz bod 2 „Krevní sraženiny“);
- pokud jste právě porodila, máte zvýšené riziko krevních sraženin. Měla byste se zeptat svého lékaře, jak brzy po porodu můžete začít užívat přípravek Zoely;

- pokud máte zánět žil pod kůží (povrchovou tromboflebitidu);
- pokud máte křečové žíly;
- pokud máte onemocnění, které se objevilo poprvé nebo se zhoršilo během těhotenství nebo během předchozího užívání pohlavních hormonů (např. ztrátu sluchu, porfyrii [onemocnění krve], gestační herpes [kožní vyrážka s puchýřky během těhotenství], Sydenhamovu choreu [onemocnění nervů, při kterém se objevují náhlé pohyby]) (viz bod 2 „Kdy byste měla kontaktovat svého lékaře”);
- pokud máte (nebo jste měla) chloasma (žluto-hnědé pigmentové skvrny označované jako „těhotenské skvrny”, zvláště na obličejí). Pokud ano, vyhněte se přílišnému slunění nebo účinkům ultrafialového světla.

## KREVNÍ SRAŽENINY

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

Krevní sraženiny se mohou vytvořit

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

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

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

## JAK ROZPOZNAT KREVNÍ SRAŽENINU

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

Máte některé z těchto známek?	Čím pravděpodobně trpíte?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• otok jedné nohy nebo podél žíly na noze nebo chodidle, zvláště doprovázený: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolestí nebo citlivostí v noze, která může být pocíťována pouze vstojem nebo při chůzi</li> <li>• zvýšenou teplotou postižené nohy</li> <li>• změnou barvy kůže na noze, např. zblednutím, zčervenáním nebo zmodráním</li> </ul> </li> </ul>	Hluboká žilní trombóza
<ul style="list-style-type: none"> <li>• náhlá nevysvětlitelná dušnost nebo rychlé dýchání</li> <li>• náhlý kašel bez zřejmé příčiny, který může způsobit vykašlávání krve</li> <li>• ostrá bolest na hrudi, která se může zvyšovat při hlubokém dýchání</li> <li>• těžké točení hlavy nebo závrať</li> <li>• rychlý nebo nepravidelný srdeční tep</li> <li>• silná bolest žaludku</li> </ul> <p>Pokud si nejste jistá, informujte svého lékaře, protože některé z těchto příznaků, jako je kašel nebo dušnost, mohou být zaměněny za mírnější onemocnění, jako je infekce dýchacího traktu (např. „nachlazení“).</p>	Plicní embolie



Máte některé z těchto známek?	Čím pravděpodobně trpíte?
<p>Příznaky se nejčastěji objevují na jednom oku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• okamžitá ztráta zraku nebo</li> <li>• bezbolestné rozmazané vidění, které může přejít do ztráty zraku</li> </ul>	Trombóza retinální žíly (krevní sraženina v oku)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bolest na hrudi, nepohodlí, tlak, tíže</li> <li>• pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí</li> <li>• plnost, porucha trávení nebo pocit dávení</li> <li>• nepohodlí v horní části těla vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže a žaludku</li> <li>• pocení, nevolnost, zvracení nebo závrať</li> <li>• extrémní slabost, úzkost nebo dušnost</li> <li>• rychlý nebo nepravidelný srdeční tep</li> </ul>	Srdeční záchvat
<ul style="list-style-type: none"> <li>• náhlá slabost nebo necitlivost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla</li> <li>• náhlá zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním</li> <li>• náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích</li> <li>• náhlé potíže s chůzí, závrať, ztráta rovnováhy nebo koordinace</li> <li>• náhlá, závažná nebo prodloužená bolest hlavy neznámé příčiny</li> <li>• ztráta vědomí nebo mdloby se záchvatem nebo bez něj</li> </ul> <p>Někdy mohou být příznaky cévní mozkové příhody krátké s téměř okamžitým a plným zotavením, ale měla byste vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, protože můžete mít riziko další cévní mozkové příhody.</p>	Cévní mozková příhoda
<ul style="list-style-type: none"> <li>• otok a lehké zmodrání končetiny</li> <li>• silná bolest žaludku (akutní břicho)</li> </ul>	Krevní sraženiny blokující jiné cévy

## KREVNÍ SRAŽENINY V ŽÍLE

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

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

### Kdy je riziko tvorby krevní sraženiny v žíle nejvyšší?

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

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

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

### Jaké je riziko tvorby krevní sraženiny?

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

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

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

	<b>Riziko tvorby krevní sraženiny za rok</b>
Ženy, které <b>neužívají</b> kombinovanou hormonální pilulku a nejsou těhotné	Asi 2 z 10 000 žen
Ženy, které užívají kombinovanou antikoncepční pilulku obsahující <b>levonorgestrel, norethisteron nebo norgestimát</b>	Asi 5 - 7 z 10 000 žen
Ženy, které užívají přípravek Zoely	Není známo

### Faktory, které zvyšují Vaše riziko krevní sraženiny v žíle

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

- máte velkou nadváhu (index tělesné hmotnosti neboli BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup>);
- někdo z Vašich přímých příbuzných měl krevní sraženinu v noze, plicích nebo jiném orgánu v mladém věku (např. do 50 let věku). V tomto případě byste mohla mít dědičnou poruchu srážení krve;
- potřebujete operaci nebo dlouhou dobu nechodíte z důvodu úrazu nebo onemocnění, nebo pokud máte nohu v sádře. Může být nutné užívání přípravku Zoely přerušit několik týdnů před operací nebo když máte omezenou pohyblivost. Pokud musíte přerušit užívání přípravku Zoely, zeptejte se svého lékaře, kdy jej můžete začít znovu užívat;
- jste ve vyšším věku (zvláště ve věku nad 35 let);
- jste porodila před méně než několika týdny.

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

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

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

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

## KREVNÍ SRAŽENINY V TEPNĚ

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

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

## **Faktory, které zvyšují Vaše riziko krevní sraženiny v tepně**

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

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

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

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

### **Rakovina**

Karcinom prsu se vyskytl o něco častěji u žen užívajících kombinované pilulky, ale není známo, zda je to způsobeno kombinovanými pilulkami. Nádory mohou být například zjištěny častěji u žen užívajících kombinované pilulky, protože jsou lékařem častěji vyšetřovány. Po ukončení užívání kombinované pilulky se zvýšené riziko postupně snižuje.

Je důležité, abyste si pravidelně kontrolovala prsa a v případě, že nahmatáte nějakou bulku, kontaktovala lékaře. Měla byste také informovat svého lékaře, pokud blízký(á) příbuzný(á) má nebo měl(a) karcinom prsu (viz bod 2 „Kdy je třeba zvláštní opatrnost při užívání přípravku Zoely”).

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

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

### **Psychické poruchy**

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

### **Laboratorní vyšetření**

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

### **Děti a dospívající**

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

### **Další léčivé přípravky a Zoely**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně volně prodejných léků a rostlinných přípravků.

Informujte také každého lékaře nebo stomatologa, který předepisuje jiný lék (nebo lékárníka vydávajícího léky), že užíváte přípravek Zoely.

- Jsou to léky, které mohou snížit účinnost přípravku Zoely v prevenci otěhotnění nebo mohou způsobit neočekávané krvácení. Patří sem léky pro léčbu:
  - epilepsie (např. primidon, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramát, felbamát);
  - tuberkulózy (např. rifampicin);
  - HIV infekce (např. rifabutin, ritonavir, efavirenz);
  - infekce virem hepatitidy C (HCV) (např. boceprevir, telaprevir);
  - dalších infekcí (např. griseofulvin);
  - vysokého krevního tlaku v plicních cévách (bosentan).
- Rostlinný přípravek třezalka tečkovaná může také zabránit správnému účinku přípravku Zoely. Pokud chcete užívat rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou během užívání přípravku Zoely, měla byste nejprve informovat svého lékaře.
- Pokud užíváte léčivé nebo rostlinné přípravky, které mohou snižovat účinnost přípravku Zoely, měla byste také používat bariérovou antikoncepční metodu. Účinek jiného léčivého přípravku na přípravek Zoely může přetrvávat až po dobu 28 dní po ukončení užívání, po tuto dobu je nutné používat dodatečnou antikoncepční metodu.
- Některé léky mohou zvyšovat hladiny léčivých látek přípravku Zoely v krvi. Účinnost pilulky je zachována, ale informujte svého lékaře, že užíváte léky pro léčbu plísňových infekcí s obsahem ketokonazolu.
- Přípravek Zoely může také ovlivňovat účinky jiných léků, jako je antiepileptikum lamotrigin.
- Přípravky pro kombinovanou léčbu virové hepatitidy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, mohou způsobit zvýšení hodnot jaterních krevních testů (zvýšení hladin jaterního enzymu ALT) u žen, které užívají kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující ethinylestradiol. Přípravek Zoely obsahuje estradiol místo ethinylestradiolu. Není známo, zda se může vyskytnout zvýšení hladin jaterního enzymu ALT u žen, které užívají přípravek Zoely současně s přípravky pro kombinovanou léčbu virové hepatitidy C (HCV). Porad'te se se svým lékařem.

### **Těhotenství a kojení**

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

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

Přípravek Zoely není obvykle doporučen k užívání během kojení. Pokud si přejete užívat pilulku během kojení, zeptejte se, prosím, svého lékaře.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

### **Přípravek Zoely obsahuje laktózu**

Přípravek Zoely obsahuje laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, vyhledejte svého lékaře dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### 3. Jak se přípravek Zoely užívá

#### Kdy a jak se tablety užívají

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

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

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

Dodržujte směr šipek na blistru a užívejte nejprve bílé aktivní tablety a pak žluté tablety s placebem. Vaše menstruační krvácení začne během 4 dnů, kdy užíváte žluté tablety s placebem (tzv. krvácení z vysazení). Obvykle začne za 2 – 3 dny po poslední bílé aktivní tabletě a nemusí skončit před zahájením užívání tablet z dalšího blistru.

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

Některé uživatelky nemusí mít menstruační krvácení každý měsíc během užívání žlutých tablet. Pokud jste užívala přípravek Zoely každý den podle těchto doporučení, není pravděpodobné, že budete těhotná (viz také bod 3 „Jestliže dojde k vynechání jednoho nebo více krvácení“).

#### Zahájení užívání prvního balení přípravku Zoely

##### Pokud jste v minulém měsíci žádnou hormonální antikoncepci neužívala

Začněte užívat přípravek Zoely první den cyklu (to znamená první den menstruačního krvácení). Přípravek Zoely začne účinkovat ihned. Nemusíte používat žádnou další antikoncepční metodu.

##### Pokud přecházíte z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinované pilulky, vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

S užíváním přípravku Zoely můžete začít v den, kdy jste užila poslední tabletu ze současného blistru (to znamená, že nebude žádný interval bez užívání tablet). Pokud Váš současný blistr s pilulkami také obsahoval neaktivní tablety (s placebem), můžete začít užívat přípravek Zoely v den po užití poslední **aktivní** tablety (nejste-li si jistá, které tablety jsou aktivní, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka).

S užíváním můžete začít i později, ale nejpozději následující den po intervalu bez užívání Vaší současné pilulky (nebo po využívání poslední neaktivní tablety Vaší současné pilulky). Pokud jste dříve používala vaginální kroužek nebo antikoncepční náplast, je nejlepší začít užívat přípravek Zoely v den, kdy kroužek nebo náplast odstraníte. Můžete také začít užívat přípravek Zoely nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

Pokud budete dodržovat tyto pokyny, není nutné používat dodatečnou antikoncepční metodu.

##### Pokud přecházíte z pilulky obsahující pouze gestagen (minipilulka)

Užívání minipilulek můžete kdykoli ukončit a tabletu přípravku Zoely můžete užít následující den. Pokud však máte pohlavní styk, použijte během prvních 7 dnů užívání přípravku Zoely také bariérovou metodu.

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

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

##### Po porodu

Přípravek Zoely můžete začít užívat mezi 21. a 28. dnem po porodu. Pokud jej začnete užívat později než 28. den, měla byste použít také bariérovou metodu antikoncepce během prvních 7 dnů užívání přípravku Zoely. Pokud jste měla po porodu pohlavní styk před zahájením užívání přípravku Zoely,

ujistěte se, že nejste těhotná nebo počkejte do dalšího menstruačního krvácení. Pokud začnete užívat přípravek Zoely po porodu a kojíte, přečtěte si také bod 2 „Těhotenství a Kojení“.

Zeptejte se svého lékaře, co máte dělat, pokud si nebudete jistá, kdy s užíváním začít.

#### Po spontánním nebo uměle vyvolaném potratu

Postupujte podle rad svého lékaře.

#### **Jestliže jste užila více přípravku Zoely, než jste měla**

Neexistují žádné zprávy o vážném poškození zdraví, je-li užito více tablet přípravku Zoely najednou. Užijete-li více tablet najednou, může Vám být nevolno, můžete zvracet nebo se může objevit krvácení z pochvy. Zjistíte-li, že přípravek Zoely požilo dítě, poradte se s lékařem.

#### **Jestliže jste zapomněla užít přípravek Zoely**

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

- pokud uplynulo **méně než 24 hodin** od doby, kdy jste měla tabletu užít, spolehlivost pilulky je zachována. Užijte tabletu, jakmile si chybu uvědomíte, a následující tabletu užijte v obvyklou dobu.
- pokud uplynulo **24 hodin a více** od doby, kdy měla být tableta užita, spolehlivost pilulky může být snížena. Čím více po sobě následujících tablet jste vynechala, tím větší je riziko narušení antikoncepčního účinku. Zvláště vysoké riziko otěhotnění je tehdy, pokud jste vynechala **bílou** aktivní tabletu na začátku nebo na konci blistru. Měla byste se proto řídit pravidly uvedenými níže.

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

Užijte poslední bílou aktivní vynechanou tabletu, jakmile si opomenutí uvědomíte (i kdyby to znamenalo užít dvě tablety současně), a následující tablety pak užívejte v obvyklou dobu. Používejte však bariérovou metodu, jako je kondom, jako dodatečné opatření, dokud si nevezmete správně tablety po 7 dní v řadě.

Pokud jste měla pohlavní styk během týdne před vynecháním tablety, existuje možnost, že otěhotníte nebo jste těhotná. Neprodleně proto kontaktujte svého lékaře.

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

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

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

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

Můžete postupovat podle následujících dvou možností: Pokud jste užívala tablety správně 7 dní před vynecháním tablety, není třeba používat další opatření. Nicméně pokud to není tento případ, postupujte podle první z těchto dvou možností a použijte bariérovou metodu, jako je kondom, jako dodatečné opatření, dokud si nevezmete správně tablety po 7 dní v řadě.

##### **Možnost 1)**

Užijte poslední vynechanou bílou aktivní tabletu, jakmile si opomenutí uvědomíte (i kdyby to znamenalo užít dvě tablety současně), a následující tablety pak užívejte v obvyklou dobu. Z dalšího blistru začněte užívat hned po užití poslední bílé aktivní tablety z blistru stávajícího, takže **vynecháte žluté tablety s placebem**. Nemusí se dostavit krvácení až do užití žlutých tablet s placebem na konci užívání druhého blistru, ale může se objevit špinění (kapky nebo skvrnky krve) a průnikové krvácení v době užívání bílých aktivních tablet.

##### **Možnost 2)**

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

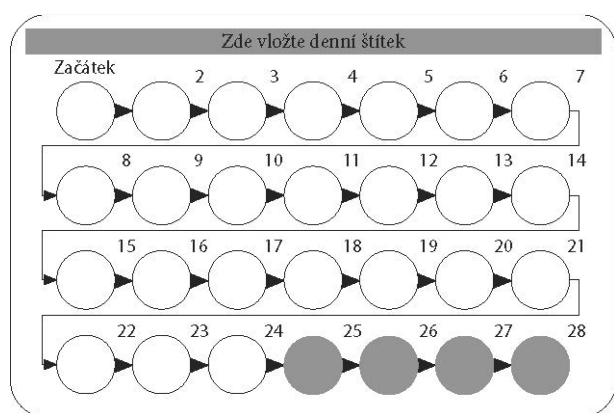
Pokud si nepamätujete, kolik bílých aktivních tablet jste vynechala, postupujte podle první možnosti, použijte bariérovou metodu, jako je kondom, jako dodatečné opatření, dokud si nevezmete správně tablety po 7 dní v řadě, a kontaktujte lékaře (nemusíte být chráněna před otěhotněním).

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

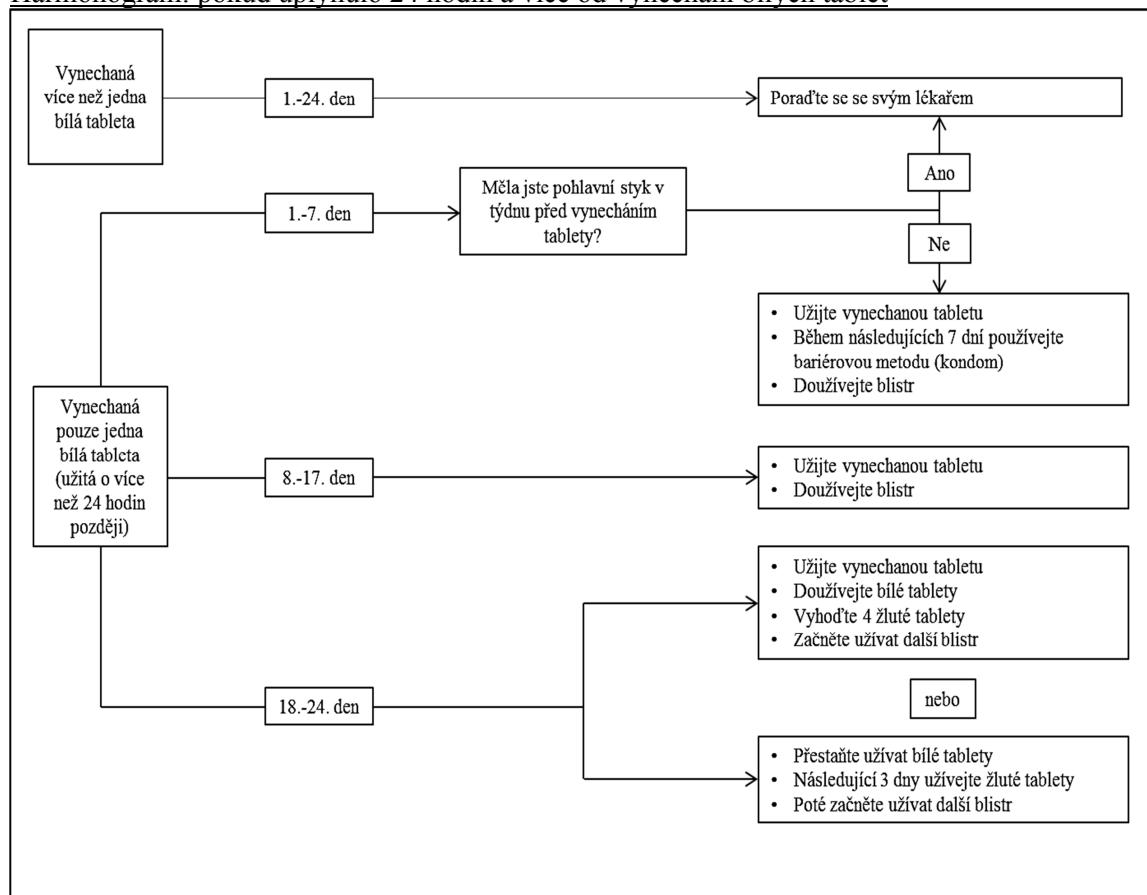
#### Vynechání žlutých tablet s placebem

Poslední 4 žluté tablety čtvrté řady jsou tablety s placebem, které neobsahují žádné léčivé látky. Pokud zapomenete užít tyto tablety, je spolehlivost přípravku Zoely zachována. Vyhoďte žlutou tabletu/žluté tablety s placebem, které jste vynechala, a pokračujte v užívání dalších tablet v obvyklou dobu.

#### Obrázek



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



### Jestliže zvracíte nebo máte těžký průjem

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

Žluté tablety jsou tablety s placebem, které neobsahují léčivou látku. Pokud zvracíte nebo máte těžký průjem 3 až 4 hodiny po užití žluté tablety, je spolehlivost přípravku Zoely zachována.

### Jestliže chcete oddálit krvácení

Krvácení můžete oddálit, pokud si nevezmete žluté tablety s placebem a začnete okamžitě užívat nový blistr přípravku Zoely. Během užívání tohoto nového blistru můžete zaznamenat lehké krvácení podobné menstruaci. Přejete-li si, aby krvácení začalo v průběhu užívání druhého blistru, přerušte užívání bílých aktivních tablet a začněte užívat žluté tablety s placebem. Po doužívání 4 žlutých tablet s placebem z druhého blistru začněte s dalším (třetím) blistrem.

### Jestliže chcete změnit den, ve kterém začíná krvácení

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

**Jestliže si nejste jistá, jak postupovat, porad'te se se svým lékařem.**



### **Jestliže se objeví neočekávané krvácení**

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

### **Jestliže dojde k vynechání jednoho nebo více krvácení**

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

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

### **Jestliže jste přestala přípravek Zoely užívat**

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

Pokud ukončíte užívání přípravku Zoely, protože chcete otěhotnět, je doporučeno, abyste počkala, až budete mít své pravidelné menstruační krvácení před pokusem o otěhotnění. To Vám pomůže stanovit datum porodu Vašeho dítěte.

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

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

Zvýšené riziko krevních sraženin v žilách (žilní tromboembolie (VTE) nebo krevní sraženiny v tepnách (arteriální tromboembolie, ATE) je přítomné u všech žen, které užívají kombinovanou hormonální antikoncepci. Pro podrobnější údaje o různých rizicích v důsledku užívání kombinované hormonální antikoncepce si přečtěte bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zoely užívat“.

Následující nežádoucí účinky měly souvislost s používáním přípravku Zoely:

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

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

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

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

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

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

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

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

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

- snížená chuť k jídlu
- zvýšený zájem o sex
- porucha pozornosti
- suchost oka; nesnášenlivost kontaktních čoček
- sucho v ústech
- zlato-hnědé pigmentové skvrny, většinou na obličeji; nadměrný růst vlasů
- vaginální zápach, diskomfort pochvy nebo zevních pohlavních orgánů
- hlad
- onemocnění žlučníku

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

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

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Zoely uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Kombinované pilulky (včetně přípravku Zoely), které se dále neužívají, se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo obecní kanalizace. Hormonálně aktivní látky v tabletech mohou mít škodlivé účinky, pokud se dostanou do vodního prostředí. Vraťte je do lékárny nebo je zlikvidujte jinou bezpečnou metodou v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Zoely obsahuje

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

### Jak přípravek Zoely vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

*Držitel rozhodnutí o registraci*

Theramex Ireland Limited

3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64

Irsko

*Výrobce*

Delpharm Lille S.A.S.

Parc d'Activités Roubaix-Est

22 Rue de Toufflers

CS 50070

59452 LYS-LEZ-LANNOY

Francie

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Krakow

Polsko

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Theramex Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 28 08 80 80

**България**

Theramex Ireland Limited  
Tel: +44 203 9625547

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Theramex Ireland Limited  
Tel: +44 203 9625547

**España**

Theramex Healthcare Spain S.L.  
Tel: +34 91 114 34 87

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Theramex Ireland Limited  
Tel: +44 203 9625547

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

THERAMEX France SAS  
Tél: 0800 100 350

**Hrvatska**

Theramex Ireland Limited  
Tel: +44 203 9625547

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Theramex Italy S.r.l.  
Tel: +39 06 87500626

**Κύπρος**

Theramex Ireland Limited  
Τηλ: +44 203 9625547

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

Theramex Ireland Limited  
Tel: +44 203 9625547

**Slovenija**

Theramex Ireland Limited  
Tel: +44 2039625547

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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