

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bijele filmom obložene tablete s djelatnim tvarima: Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg nomegestrolacetata i 1,5 mg estradiola (u obliku hemihidrata).

Žute filmom obložene tablete placeba: Tableta ne sadrži djelatne tvari.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bijela filmom obložena tableta s djelatnim tvarima sadrži 57,71 mg laktoze hidrata.

Jedna žuta filmom obložena tableta placeba sadrži 61,76 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Filmom obložene tablete s djelatnim tvarima: bijele, okrugle, s oznakom 'ne' na obje strane.

Filmom obložene tablete placeba: žute, okrugle, s oznakom 'p' na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Zoely treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Zoely u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uzima se jedna tableta na dan tijekom 28 uzastopnih dana. Svako pakiranje počinje s 24 bijele tablete s djelatnim tvarima, nakon čega slijede 4 žute tablete placeba. Korisnica počinje uzimati tablete iz sljedećeg pakiranja odmah nakon završetka prethodnog pakiranja, bez prekida svakodnevnog uzimanja tableta i bez obzira na prisutnost ili odsutnost prijelomnog krvarenja. Prijelomno krvarenje obično počinje 2 do 3 dana nakon uzimanja posljednje bijele tablete i možda neće završiti prije započinjanja sljedećeg pakiranja. Vidjeti 'Kontrola ciklusa' u dijelu 4.4.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Iako nema podataka za korisnice s oštećenjem funkcije bubrega, nije vjerojatno da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na eliminaciju nomegestrolacetata i estradiola.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena klinička ispitivanja u korisnicima s insuficijencijom jetre. S obzirom da korisnice s teškom bolesti jetre mogu imati poremećaj metabolizma steroidnih hormona, primjena lijeka Zoely u tih žena nije indicirana sve dok se jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Peroralna primjena.

Kako uzimati Zoely

Tablete se moraju uzimati svaki dan otprilike u isto vrijeme bez obzira na obroke. Tablete po potrebi treba uzimati s malo tekućine te prema redoslijedu naznačenom na blisteru. U pakiranju lijeka nalaze se naljepnice s oznakama za 7 dana u tjednu. Žena treba odabrati naljepnicu koja počinje s danom kada je počela uzimati tablete i nalijepiti je na blister.

Kako započeti uzimati Zoely

Bez prethodne primjene hormonskih kontraceptiva (tijekom prethodnog mjeseca)

S uzimanjem tableta treba početi prvog dana ženina prirodnog ciklusa (tj. prvog dana menstrualnog krvarenja). U tom slučaju nije potrebno koristiti dodatne kontracepcijske mjere.

Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombiniranog oralnog kontraceptiva (KOK), vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera)

Žena treba početi uzimati Zoely po mogućnosti dan nakon uzimanja posljednje djelatne tablete (posljednje tablete koja sadrži djelatne tvari) svog prethodnog KOK-a, no najkasnije na dan nakon uobičajenog intervala bez tableta ili intervala s placebom prethodnog KOK-a. Ako je koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, žena treba početi uzimati Zoely po mogućnosti na dan skidanja flastera ili uklanjanja prstena, ali najkasnije na dan sljedeće predviđene aplikacije.

Prelazak s metode koja sadrži samo progestagen (minipilula, implantat, injekcija) ili s intrauterinog sustava (IUS) koji otpušta hormone

Žena može prijeći s minipilule bilo koji dan, a s uzimanjem lijeka Zoely treba započeti sljedećeg dana. Implantat ili IUS mogu se ukloniti bilo koji dan, a uzimanje lijeka Zoely treba započeti na dan njihovog uklanjanja. Prilikom prelaska s injekcijskog preparata, s uzimanjem lijeka Zoely treba započeti na dan sljedeće predviđene injekcije. U svim navedenim slučajevima ženi treba preporučiti da koristi dodatnu mehaničku kontracepciju sve dok ne dovrši neprekinuti sedmodnevni niz uzimanja bijelih tableta s djelatnim tvarima.

Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može odmah početi uzimati lijek. U tom slučaju nije potrebno koristiti dodatne kontracepcijske mjere.

Nakon poroda ili nakon pobačaja u drugom tromjesečju

Ženama treba preporučiti da započnu s uzimanjem tableta između 21. i 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako započne kasnije, ženi treba preporučiti da koristi dodatnu mehaničku kontracepciju sve dok ne dovrši neprekinuti sedmodnevni niz uzimanja bijelih tableta s djelatnim tvarima. Međutim, ako je žena već imala spolni odnos, prije stvarnog početka uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva treba isključiti trudnoću ili žena treba pričekati prvu menstruaciju. Za dojlje, vidjeti dio 4.6.

Postupak u slučaju propuštenih tableta

Sljedeći savjeti odnose se samo na propuštene bijele tablete s djelatnim tvarima:

Ako žena kasni s uzimanjem bilo koje tablete s djelatnim tvarima manje od 24 sata, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti tabletu čim se sjeti te nastaviti uzimati druge tablete u uobičajeno vrijeme.

Ako žena kasni s uzimanjem bilo koje tablete s djelatnim tvarima 24 ili više sati, kontracepcijska zaštita može biti umanjena. Postupanje u slučaju propuštenih tableta može biti u skladu sa sljedeća dva osnovna pravila:

- Potrebno je 7 dana neprekidnog uzimanja 'bijele tablete s djelatnim tvarima' kako bi se postigla odgovarajuća supresija osi hipotalamus-hipofiza-jajnik.
- Što se više 'bijelih tableta s djelatnim tvarima' propusti i što su propuštene tablete bliže četirima žutim tabletama placeba, veći je rizik od trudnoće.

1. - 7. dan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu bijelu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Osim toga, sve dok ne završi neprekinuto 7-dnevno uzimanje bijelih tableta, mora koristiti mehaničku kontracepciju, primjerice kondom. U slučaju spolnog odnosa u prethodnih 7 dana treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće.

8. - 17. dan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu bijelu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Pod uvjetom da je žena uzimala tablete na pravilan način tijekom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, nije potrebno koristiti dodatne kontracepcijske mjere. No, ako je propustila više od jedne tablete, ženi treba preporučiti korištenje dodatnih kontracepcijskih mjera sve dok ne završi neprekinuto 7-dnevno uzimanje bijelih tableta.

18. - 24. dan

Rizik od smanjene pouzdanosti je neminovan zbog predstojećeg razdoblja uzimanja žutih tableta placeba. Međutim, moguće je spriječiti smanjenu kontracepcijsku zaštitu prilagodbom rasporeda uzimanja tableta. Ako se korisnica pridržava jedne od sljedećih opcija, nema potrebe za korištenjem dodatnih kontracepcijskih mjera pod uvjetom da je tijekom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti uzela sve tablete na pravilan način. Ako to nije slučaj, žena se mora pridržavati prve od ovih dviju opcija te koristiti dodatne kontracepcijske mjere tijekom sljedećih 7 dana.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme sve dok ne potroši sve tablete s djelatnim tvarima. Četiri tablete placeba iz posljednjeg reda treba baciti. Treba odmah započeti sa sljedećim blister pakiranjem. Nije vjerojatno da će korisnica imati prijelomno krvarenje sve dok ne potroši sve tablete s djelatnim tvarima iz drugog pakiranja, no može imati točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja tableta.
2. Ženi se također može preporučiti da prekine uzimanje djelatnih tableta iz trenutnog blister pakiranja. Potom treba uzimati tablete placeba iz posljednjeg reda najviše 3 dana tako da ukupni broj tableta placeba plus propuštene bijele tablete s djelatnim tvarima nije veći od 4, a zatim nastavlja s tabletama iz idućeg blister pakiranja.

Ako je žena propustila uzeti tablete te nakon toga u razdoblju uzimanja tableta placeba ne dobije prijelomno krvarenje, treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće.

Važna napomena: ako korisnica nije sigurna koji je broj ili boja propuštenih tableta te koje upute slijediti, potrebno je koristiti mehaničku kontracepciju sve dok korisnica ne završi 7-dnevno neprekinuto uzimanje bijelih tableta s djelatnim tvarima.

Propuštene žute tablete placeba

Kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žute tablete iz posljednjeg (četvrtog) reda blistera mogu se zanemariti. Međutim, propuštene tablete treba baciti kako bi se izbjeglo nehotično produljivanje faze uzimanja tableta placeba.

Savjet u slučaju gastrointestinalnih poremećaja

U slučaju teških gastrointestinalnih poremećaja (npr. povraćanja ili proljeva), apsorpcija djelatne tvari će možda biti nepotpuna i potrebno je poduzeti dodatne kontracepcijske mjere.

Dođe li do povraćanja unutar 3-4 sata nakon uzimanja bijele tablete, tableta se mora smatrati propuštenom i čim prije treba uzeti novu tabletu. Novu tabletu po mogućnosti treba uzeti unutar 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja tablete. Sljedeću tabletu treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Ako je prošlo 24 ili više sati od uzimanja zadnje tablete, primjenjuje se savjet o propuštenim tabletama, kako je opisano u dijelu 4.2 "Postupak u slučaju propuštenih tableta". Ako žena ne želi promijeniti uobičajeni raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu bijelu tabletu (tablete) iz drugog pakiranja.

Kako promijeniti datum menstruacije ili odgoditi menstruaciju

Za odgađanje menstruacije žena treba nastaviti uzimati tablete iz drugog blister pakiranja lijeka Zoely bez uzimanja žutih tableta placeba iz trenutnog pakiranja. Produljenje se može nastaviti po želji, sve dok se ne potroše sve bijele tablete s djelatnim tvarima u drugom pakiranju. Redovito uzimanje lijeka Zoely nastavlja se nakon što je žena uzela žute tablete placeba iz drugog pakiranja. Tijekom produljenja ciklusa žena može imati probojno ili točkasto krvarenje.

Kako bi pomaknula menstruaciju na dan u tjednu različit od onog prema postojećem rasporedu, korisnici se može preporučiti da skрати nadolazeću fazu uzimanja žutih tableta placeba za najviše 4 dana. Što je kraći interval, veći je rizik da žena neće imati prijelomno krvarenje i da može imati probojno i točkasto krvarenje tijekom uzimanja tableta iz drugog pakiranja (baš kao i kod odgode menstruacije).

4.3 Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se koristiti u sljedećim stanjima. S obzirom na to da još uvijek nema epidemioloških podataka za KHK-e koji sadrže 17 β -estradiol, smatra se da kontraindikacije za KHK-e koji sadrže etinilestradiol vrijede i za uporabu lijeka Zoely. Ako se bilo koje od stanja navedenih u nastavku pojavi prvi put tijekom uzimanja lijeka Zoely, primjena lijeka se mora odmah obustaviti.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – trenutno prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u anamnezi (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE]).
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
 - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4).
 - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – prisutna arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektorisa).
 - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar ili prodromalno stanje u anamnezi (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA).
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
 - Migrene sa žarišnim neurološkim simptomima u anamnezi.
 - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili prisutnost jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:

- šećerna bolest s krvožilnim simptomima
- teška hipertenzija
- teška dislipoproteinemija.
- Pankreatitis ili anamneza pankreatitisa povezanog s teškom hipertrigliceridemijom.
- Prisutnost ili anamneza teške bolesti jetre sve dok se vrijednosti parametara funkcije jetre ne vrate na normalu.
- Prisutnost ili anamneza tumora jetre (benignih ili malignih).
- Potvrđen nalaz ili sumnja na zloćudni tumor osjetljiv na spolne steroide (npr. na spolnim organima ili dojčkama).
- Vaginalno krvarenje neutvrđenog uzroka.
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Zoely.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od ovih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Zoely. Svi podaci prikazani u nastavku temelje se na epidemiološkim podacima dobivenima s kombiniranim hormonskim kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol. Zoely sadrži 17 β -estradiol. S obzirom na to da još uvijek nema epidemioloških podataka za KHK-e koji sadrže estradiol, smatra se da upozorenja za KHK-e koji sadrže etinilestradiol važe i za primjenu lijeka Zoely.

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

- Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na nekorištenje lijeka. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Nije još poznato koliki je rizik uz Zoely u usporedbi s ovim lijekovima s nižim rizikom. Odluku o primijeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti tek nakon razgovora sa ženom, kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz KHK-e i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik, te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Također postoje neki dokazi da je rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke od 4 ili više tjedana.**
- Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne koriste KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, taj rizik u pojedine žene može biti daleko veći, ovisno o njezinim osnovnim čimbenicima rizika (vidjeti niže).
- Epidemiološka ispitivanja u žena koje uzimaju nisku dozu kombiniranih hormonskih kontraceptiva (< 50 μ g etinilestradiola), pronašla su da će između 6 i 12 žena na njih 10 000 razviti VTE u godinu dana.
- Procijenjeno je da će od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel, njih približno 6¹ razviti VTE u godinu dana.
- Još nije poznato koliki je rizik od VTE uz KHK-e koji sadrže nomegestrolacetat u kombinaciji s estradiolom u usporedbi s rizikom uz KHK-e koji sadrže nisku dozu levonorgestrela.
- Broj slučajeva VTE u godinu dana uz nisku dozu KHK-a manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.
- VTE može imati smrtni ishod u 1–2% slučajeva.
- U korisnica KHK-a iznimno rijetko je prijavljen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijalnim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

¹ Srednja točka raspona od 5 do 7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika za KHK-e koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja od približno 2,3 do 3,6

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Zoely je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je omjer koristi i rizika negativan, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno uzeti u obzir jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu pilule (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije kako bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena lijeka Zoely nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Rak, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica.
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

- Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.
- Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o "Trudnoći i dojenju" vidjeti dio 4.6).

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;

- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. "nedostatak zraka", "kašalj") nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnika KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Zoely je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se omjer koristi i rizika smatra negativnim, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombinirane hormonske kontraceptive. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno u žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života)	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene.
Druga zdravstvena stanja povezana sa	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna

Simptomi ATE

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, poteškoće s govorom ili razumijevanjem;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica s ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, osjećaj težine, stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, tjeskoba ili nedostatak zraka;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Tumori

- U nekim je epidemiološkim ispitivanjima prijavljen povećan rizik od raka vrata maternice u dugotrajnih korisnica KOK-a (> 5 godina), no i dalje je sporno u kojoj se mjeri ovaj nalaz može pripisati istodobnim učincima spolnog ponašanja i drugih čimbenika poput humanog papiloma virusa (HPV). Nema epidemioloških podataka o riziku od raka vrata maternice u žena koje uzimaju Zoely.
- Uz primjenu kombiniranih oralnih kontraceptiva s višim dozama (50 µg etinilestradiola) smanjuje se rizik od raka endometrija i jajnika. Još uvijek nije potvrđeno odnosi li se to i na KOK-e koji sadrže 17β-estradiol.
- U metaanalizi 54 epidemiološka ispitivanja prijavljeno je da žene koje trenutno koriste KOK imaju blago povećan relativan rizik (RR = 1,24) za dijagnosticiranje raka dojke. Dodatan rizik postupno se smanjuje tijekom 10 godina nakon prekida primjene KOK-a. S obzirom da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutno koriste ili su nedavno koristile KOK malen je u odnosu na ukupan rizik od raka dojke. Rak dojke se u žena koje su bilo kada tijekom života uzimale KOK često dijagnosticira u klinički manje uznapredovaloj fazi nego u žena koje nikada nisu koristile KOK. Opaženi uzorak povećanog rizika može biti posljedica ranije dijagnoze raka dojke u korisnica KOK-a, bioloških učinaka KOK-a ili kombinacije obaju čimbenika.
- U rijetkim su slučajevima u korisnica KOK-a prijavljeni benigni tumori jetre, a još rjeđe maligni tumori jetre. U izoliranim slučajevima ti su tumori uzrokovali po život opasna intraabdominalna krvarenja. Stoga treba uzeti u obzir tumore jetre prilikom diferencijalne dijagnoze kod pojave snažnih bolova u gornjem dijelu abdomena, uvećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja u žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Hepatitis C

- Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KOK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su

uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom s dasabuvirom ili bez njega. Vidjeti dio 4.5.

Druga stanja

- Žene s hipertrigliceridemijom ili obiteljskom anamnezom hipertrigliceridemije mogu biti izložene povećanom riziku od pankreatitisa prilikom primjene KOK-a.
- Iako su prijavljena mala povišenja krvnog tlaka u mnogih žena koje uzimaju KOK, klinički značajni porasti su rijetki. Nije ustanovljen odnos između KOK-a i kliničke hipertenzije. Međutim, ako se tijekom primjene KOK-a razvije dugotrajna i klinički značajna hipertenzija, primjereno je da liječnik obustavi uzimanje tableta i liječi hipertenziju. Kada se to ocijeni prikladnim, primjena KOK-a može se nastaviti ako se antihipertenzivima mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka.
- Pojava ili pogoršanje sljedećih bolesti prijavljenih u trudnoći i kod primjene KOK-a, no nije definitivno dokazana njihova povezanost s kombiniranim oralnim kontraceptivima: žutica i/ili pruritus povezan s kolestazom; nastanak žučnih kamenaca; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitički uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom.
- U žena s nasljednim angioedemom, egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome angioedema.
- Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu uvjetovati prekid uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se pokazatelji funkcije jetre ne vrate na normalne vrijednosti. Ponovna pojava kolestatske žutice koja je prvi put nastupila u trudnoći ili kod prethodne primjene spolnih steroida zahtijeva obustavu uzimanja KOK-a.
- Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da je potrebno mijenjati terapijski režim u žena sa šećernom bolešću koje koriste KOK u niskim dozama (koji sadrži < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, žene sa šećernom bolešću treba pomno nadzirati za vrijeme primjene KOK-a, osobito tijekom prvih mjeseci primjene.
- Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i pogoršanje depresije povezuju se s primjenom KOK-a.
- Povremeno se može pojaviti i kloazma, osobito u žena koje su je imale u trudnoći. Žene sklone razvoju kloazme trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.
- Korisnice s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebale uzimati ovaj lijek.
- Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Liječnički pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Zoely, mora se uzeti cjelokupna anamneza (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, vodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Zoely u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika te što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) niti drugih spolno prenosivih bolesti.

Smanjena djelotvornost

Djelotvornost kombiniranih oralnih kontraceptiva može biti smanjena u slučaju npr. propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2), probavnih poremećaja tijekom uzimanja tableta s djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.2) ili istodobnog uzimanja lijekova koji smanjuju koncentraciju nomegestrolacetata i/ili estradiola u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Kontrola ciklusa

Neredovito krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje) može se javiti kod svih kombiniranih oralnih kontraceptiva, osobito tijekom prvih mjeseci primjene. Stoga procjena neredovitog krvarenja ima smisla samo nakon razdoblja prilagodbe lijeku od približno 3 ciklusa. Postotak žena koje su koristile Zoely i nakon ovog razdoblja prilagodbe imale intraciklično krvarenje bio je u rasponu od 15 do 20%.

Ako neredovita krvarenja potraju ili uslijede nakon prethodnih redovitih ciklusa, treba razmotriti hormonalne uzroke i poduzeti odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi se isključile maligne bolesti ili trudnoća. Te mjere mogu podrazumijevati i kiretažu.

Prijelomno krvarenje u žena koje koriste Zoely u prosjeku traje 3 do 4 dana. Korisnicama lijeka Zoely prijelomno krvarenje može i izostati iako nisu trudne. Tijekom kliničkih ispitivanja izostanak prijelomnog krvarenja od 1. do 12. ciklusa kretao se u rasponu od 18% do 32%. U tim slučajevima izostanak prijelomnog krvarenja nije bio povezan s većom pojavnosti probojnog/točkastog krvarenja u sljedećim ciklusima. U prva tri ciklusa uzimanja lijeka 4,6% žena nije imalo prijelomno krvarenje, a u toj je podskupini izostanak prijelomnog krvarenja u kasnijim ciklusima bio visok, u rasponu od 76% do 87% žena. Prijelomno krvarenje izostalo je u barem jednom u 2., 3. ili 4. ciklusu u 28% žena, što je bilo povezano s većom učestalošću izostanka prijelomnog krvarenja u kasnijim ciklusima, u rasponu od 51% do 62%.

Ako prijelomno krvarenje izostane, a Zoely se uzimao u skladu s uputama opisanim u dijelu 4.2, žena vjerojatno nije trudna. Ipak, treba isključiti trudnoću prije nastavka uporabe lijeka Zoely ako se lijek nije uzimao prema uputama ili su izostala dva uzastopna prijelomna krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Nije poznato je li količina estradiola u lijeku Zoely dostatna za održavanje odgovarajućih razina estradiola u adolescentica, osobito za prirast koštane mase (vidjeti dio 5.2).

Laboratorijski testovi

Uporaba steroidnih kontraceptiva može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i bubrega, plazmatske razine proteina (nosača), primjerice globulina koji vežu kortikosteroide i frakcija lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene se u pravilu zadržavaju unutar normalnih laboratorijskih raspona.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije

Napomena: Potrebno je provjeriti sažetak opisa svojstava lijekova koji se istodobno primjenjuju kako bi se utvrdile moguće interakcije.

Utjecaj drugih lijekova na Zoely

Interakcije između oralnih kontraceptiva i lijekova koji induciraju enzime mogu dovesti do probojnog krvarenja pa čak i/ili neuspjeha kontracepcije.

Jetreni metabolizam: Mogu nastati interakcije s tvarima koje induciraju enzime CYP450, što dovodi do smanjenja koncentracija spolnih hormona i smanjene učinkovitosti kombiniranih oralnih

kontraceptiva, uključujući Zoely. Glavni predstavnici tih tvari su antikonvulzivi (npr. karbamazepin, topiramid, fenitoin, fenobarbital, primidon, okskarbazepin, felbamat); antiinfektivni lijekovi (npr. rifampicin, rifabutin, grizeofulvin); gospina trava; bosentan i inhibitori proteaze HIV-a i virusa hepatitisa C (HCV) (npr. ritonavir, boceprevir, telaprevir) te nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (npr. efavirenz).

Nakon nekoliko dana liječenja može nastupiti indukcija enzima. Maksimalna indukcija enzima uglavnom se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida medikamentozne terapije, indukcija enzima može trajati oko 28 dana.

Tijekom istodobnog uzimanja induktora enzima, potrebno je koristiti i mehaničku kontracepciju, kao i tijekom 28 dana nakon prestanka njegova uzimanja. U slučaju dugotrajnog liječenja lijekovima koji induciraju jetrene enzime treba razmotriti drugu metodu kontracepcije.

Ako istodobna primjena lijekova traje i nakon što se uzmu sve djelatne tablete iz blister pakiranja koje se trenutno koristi, potrebno je odmah započeti sa sljedećim blister pakiranjem bez uobičajenog razdoblja uzimanja tableta s placebom.

Istodobna primjena jakih (npr. ketokonazola, itraconazola, klaritromicina) ili umjerenih (npr. flukonazola, diltiazema, eritromicina) inhibitora CYP3A4 može povisiti koncentracije estrogena i progesterona u serumu.

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova s lijekom Zoely, ali su provedena dva ispitivanja s rifampicinom odnosno ketokonazolom i višim dozama kombinacije nomegestrolacetata i estradiola (3,75 mg nomegestrolacetata + 1,5 mg estradiola) u žena u postmenopauzi. Istodobna primjena rifampicina smanjuje $AUC_{0-\infty}$ nomegestrolacetata za 95% te povećava $AUC_{0-t_{last}}$ estradiola za 25%. Istodobna primjena ketokonazola (jedna doza od 200 mg) ne mijenja metabolizam estradiola, no opaženi su slučajevi porasta vršne koncentracije (85%) i $AUC_{0-\infty}$ (115%) nomegestrolacetata koji nisu bili klinički značajni. Slični se zaključci očekuju i u žena generativne dobi.

Utjecaj lijeka Zoely na druge lijekove

Kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol mogu smanjiti koncentracije lamotrigina za približno 50%. Potreban je oprez, osobito kad se uvode kombinirani kontraceptivi, čak i s estradiolom, u žena na dobro uravnoteženoj terapiji lamotriginom.

Druge interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KOK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom s dasabuvirom ili bez njega.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zoely nije indiciran za uporabu tijekom trudnoće.

Ako žena zatrudni tijekom uzimanja lijeka Zoely, treba prekinuti s daljnjim uzimanjem lijeka. Većina epidemioloških studija nije otkrila povećan rizik od prirođenih anomalija u novorođenčadi čije su majke prije trudnoće uzimale KOK koji je sadržavao etinilestradiol kao ni teratogene učinke kod slučajnog uzimanja KOK-a u ranoj trudnoći.

Klinički podaci iz ograničenog broja izloženih trudnoća nisu ukazali na štetne učinke lijeka Zoely na fetus ili novorođenče.

U istraživanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost kod primjene kombinacije nomegestrolacetat/estradiol (vidjeti pretkliničke podatke o sigurnosti primjene u dijelu 5.3).

Treba uzeti u obzir povećani rizik od VTE u postpartalnom razdoblju prilikom ponovnog uvođenja lijeka Zoely (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u majčino mlijeko, ali nema dokaza da to štetno utječe na zdravlje dojenčeta.

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na dojenje jer mogu smanjiti količinu mlijeka i promijeniti njegov sastav. Stoga se ne preporučuje primjena KOK-a sve do potpunog prestanka dojenja, a majkama koje žele nastaviti dojiti treba preporučiti drugu metodu kontracepcije.

Plodnost

Zoely je indiciran za sprječavanje trudnoće. Za informacije o povratku plodnosti, vidjeti dio 5.1.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zoely ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Zoely ispitivana je u 6 multicentričnih kliničkih ispitivanja u trajanju do godine dana. Ukupno su bile uključene 3434 ispitanice u dobi od 18 do 50 godina koje su dovršile ukupno 33 828 ciklusa.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet, a koje bi mogle biti povezane s primjenom lijeka Zoely navedene su u sljedećoj tablici.

Sve su nuspojave popisane prema organskim sustavima i učestalosti; vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) te rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave prema MedDRA terminologiji ¹			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane			pojačan tek, retencija tekućine	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji		smanjen libido, depresija/depresivno raspoloženje, promjena raspoloženja		pojačan libido
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, migrena		cerebrovaskularni incident, tranzitorna ishemijska ataka, poremećaj pozornosti
Poremećaji oka				nepodnošenje kontaktnih leća/suho oko
Krvožilni poremećaji			valunzi	venska tromboembolija

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave prema MedDRA terminologiji ¹			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	distenzija abdomena	suha usta
Poremećaji jetre i žuči				kolelitijaza, kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne		hiperhidroza, alopecija, pruritus, suha koža, seboreja	kloazma, hipertrihoza
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva			osjećaj težine	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaji prijelomnog krvarenja	metroragija, menoragija, bol u dojkama, bol u zdjelici	hipomenoreja, oticanje dojki, galaktoreja, spazam maternice, predmenstrualni sindrom, masa na dojkama, dispareunija, suhoća vagine i vulve	neugodan miris iz vagine, nelagoda u vulvi i vagini
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			nadraženost, edem	glad
Pretrage		povećanje tjelesne težine	povišene vrijednosti jetrenih enzima	

¹Naveden je najprikladniji MedDRA pojam za opis određene nuspojave. Sinonimi ili srodna stanja nisu navedeni, ali ih također treba uzeti u obzir.

Osim gore navedenih nuspojava, u korisnica koje uzimaju Zoely prijavljene su i reakcije preosjetljivosti (učestalost nepoznata).

Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Primijenjene su višestruke doze i do 5 puta veće od dnevne doze lijeka Zoely te pojedinačne doze do 40 puta veće od dnevne doze nomegestrolacetata bez utjecaja na sigurnost primjene. Na temelju općeg iskustva s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mogu se pojaviti sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje te blago vaginalno krvarenje u mlađih djevojaka. Nema antidota, a daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije, ATK oznaka: G03AA14.

Mehanizam djelovanja

Nomegestrolacetat je visoko selektivan progestagen koji se dobiva iz prirodnog steroidnog hormona progesterona. Nomegestrolacetat ima jak afinitet vezivanja za progesteronske receptore u ljudi te iskazuje antigonadotropnu aktivnost, antiestrogenu aktivnost posredovanu progesteronskim receptorima te umjerenu antiandrogenu aktivnost, dok nema nikakvo estrogeno, androgeno, glukokortikoidno niti mineralokortikoidno djelovanje.

Estrogen u lijeku Zoely je 17β -estradiol, prirodni estrogen identičan humanom endogenom 17β -estradiolu.

Kontracepcijski učinak lijeka Zoely temelji se na interakciji različitih čimbenika, od kojih se najvažnijima smatraju inhibicija ovulacije i promjene cervikalnog iscjetka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva randomizirana, otvorena, komparativna ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti je više od 3200 žena tijekom 13 uzastopnih ciklusa primalo Zoely, a više od 1000 žena kombinaciju drospirenona u dozi od 3 mg i etinilestradiola u dozi od 30 μ g (režim 21/7).

U skupini koja je primala Zoely akne su prijavljene u 15,4% žena (naspram 7,9% u skupini koja je primala usporedni lijek), porast tjelesne težine prijavljen je u 8,6% žena (naspram 5,7% u skupini koja je primala usporedni lijek), a poremećaj prijelomnog krvarenja (uglavnom izostanak krvarenja) prijavljen je u 10,5% žena (naspram 0,5% slučajeva u skupini koja je primala usporedni lijek).

U kliničkom ispitivanju provedenom s lijekom Zoely u Europskoj Uniji izračunati su sljedeći Pearllovi indeksi za dobnu skupinu od 18 do 35 godina:

Neuspjeh metode: 0,40 (gornja granica 95%-tnog intervala pozdanosti: 1,03)

Neuspjeh metode i korisnika: 0,38 (gornja granica 95%-tnog intervala pozdanosti: 0,97)

U kliničkom ispitivanju provedenom s lijekom Zoely u SAD-u izračunati su sljedeći Pearllovi indeksi za dobnu skupinu od 18 do 35 godina:

Neuspjeh metode: 1,22 (gornja granica 95%-tnog intervala pozdanosti: 2,18)

Neuspjeh metode i korisnika: 1,16 (gornja granica 95%-tnog intervala pozdanosti: 2,08)

U randomiziranom otvorenom ispitivanju 32 su žene primale Zoely tijekom 6 ciklusa.

Nakon prekida primjene lijeka Zoely povratak ovulacije u prvih 28 dana nakon uzimanja posljednje tablete opažen je u 79% žena.

Histologija endometrija ispitivana je u podskupini žena (n=32) u jednom kliničkom ispitivanju nakon 13 ciklusa liječenja. Rezultati nisu odstupali od normale.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti u adolescentica mlađih od 18 godina. Dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nomegestrolacetat

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene nomegestrolacetat se brzo apsorbira.

Maksimalne koncentracije nomegestrolacetata u plazmi od približno 7 ng/ml postižu se 2 sata nakon primjene jedne doze. Apsolutna bioraspoloživost nomegestrolacetata nakon jedne doze iznosi 63%.

Nije opažen klinički značajan učinak hrane na bioraspoloživost nomegestrolacetata.

Distribucija

Nomegestrolacetat se u velikoj mjeri veže za albumin (97-98%), ali se ne veže za globulin koji veže spolne hormone (SHBG) niti na globulin koji veže kortikoide (CBG). Prividan volumen distribucije nomegestrolacetata u stanju dinamičke ravnoteže iznosi $1,645 \pm 576$ l.

Biotransformacija

Nomegestrolacetat se metabolizira u nekoliko neaktivnih hidroksiliranih metabolita putem jetrenih enzima citokroma P450, uglavnom putem CYP3A4 i CYP3A5, uz mogući doprinos CYP2C19 i CYP2C8. Nomegestrolacetat i njegovi hidroksilirani metaboliti prolaze opsežan metabolizam 2. faze, u kojem nastaju glukuronidni i sulfatni konjugati. Prividan klirens u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 26 l/h.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi 46 h (raspon od 28-83 h) u stanju dinamičke ravnoteže.

Poluvrijeme eliminacije metabolita nije utvrđeno.

Nomegestrolacetat se izlučuje mokraćom i fecesom. Približno 80% doze izluči se mokraćom i fecesom unutar 4 dana. Izlučivanje nomegestrolacetata bilo je gotovo potpuno nakon 10 dana, a izlučene su količine u fecesu bile veće nego u mokraći.

Linearnost

Linearnost doza primijećena je u rasponu od 0,625-5 mg (ispitano na plodnim ženama i ženama u postmenopauzi).

Stanje dinamičke ravnoteže

Na farmakokinetiku nomegestrolacetata ne utječe SHBG.

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 5 dana. Maksimalne koncentracije nomegestrolacetata u plazmi od približno 12 ng/ml postižu se 1,5 sati nakon doziranja. Prosječne koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznose 4 ng/ml.

Interakcije između lijekova

Nomegestrolacetat *in vitro* ne uzrokuje zamjetnu indukciju niti inhibiciju bilo kojeg enzima citokroma P450, a nema ni klinički značajnih interakcija s prijenosnicima P-glikoproteina.

Estradiol

Apsorpcija

Estradiol podliježe značajnom učinku prvog prolaska kroz jetru nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 1%. Nije zamijećen značajan utjecaj hrane na bioraspoloživost estradiola.

Distribucija

Distribucija egzogenog i endogenog estradiola je podjednaka. Estrogeni se opsežno raspodjeljuju u tijelu te se općenito mogu naći u višim koncentracijama u ciljnim organima djelovanja spolnih hormona. Estradiol cirkulira u krvi vezan na SHBG (37%) i na albumin (61%), dok samo približno 1-2% ostaje nevezano.

Biotransformacija

Peroralno primijenjen egzogeni estradiol podliježe intenzivnom metabolizmu. Metabolizam egzogenog i endogenog estradiola je podjednak. Estradiol se ubrzano transformira u crijevima i jetri u nekoliko metabolita, pretežno estron, koji se zatim konjugiraju i ulaze u enterohepatičku cirkulaciju. Postoji dinamička ravnoteža između estradiola, estrona i estronsulfata zbog djelovanja različitih enzima uključujući estradiol-dehidrogenaze, sulfotransferaze i aril sulfataze. Oksidacija estrona i estradiola uključuje enzime citokroma P450, uglavnom CYP1A2, CYP1A2 (izvan jetre), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 te CYP2C9.

Eliminacija

Estradiol se ubrzano eliminira iz cirkulacije. Zbog metabolizma i enterohepatičke cirkulacije prisutna je velika količina estrogenskih sulfata i glukuronida u krvotoku. Posljedica toga je vrlo promjenjivo poluvrijeme eliminacije estradiola korigirano prema početnoj vrijednosti, koje iznosi $3,6 \pm 1,5$ h nakon intravenske primjene.

Stanje dinamičke ravnoteže

Maksimalne koncentracije estradiola u serumu iznose približno 90 pg/ml, a postižu se 6 sati nakon doziranja. Prosječne koncentracije u serumu iznose 50 pg/ml i te razine estradiola odgovaraju ranoj i kasnoj fazi ženina menstrualnog ciklusa.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika nomegestrolacetata (primarni cilj) nakon jedne peroralne doze lijeka Zoely bila je podjednaka u zdravih adolescentica koje su imale menarhu i odraslih ispitanica. Međutim, nakon jedne peroralne doze je izloženost komponenti estradiola (sekundarni cilj) bila 36% niža u adolescentica naspram odraslih ispitanica. Klinička važnost tih rezultata nije poznata.

Učinak na oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja radi procjene učinka bolesti bubrega na farmakokinetiku lijeka Zoely.

Učinak na oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja radi procjene učinka bolesti jetre na farmakokinetiku lijeka Zoely. Međutim, žene s oštećenom funkcijom jetre možda će slabo metabolizirati steroidne hormone.

Etničke skupine

Nisu provedena formalna ispitivanja radi ocjene farmakokinetike u etničkim skupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza estradiola, nomegestrolacetata ili njihove kombinacije ukazala su na očekivane učinke estrogena i gestagena.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena s kombinacijom ovih dvaju lijekova pokazala su fetotoksičnost, što je u skladu s izloženošću estradiolu.

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti s kombinacijom ovih dvaju lijekova. Nomegestrolacetat nije genotoksičan.

Međutim, treba imati na umu da spolni steroidi mogu potaknuti rast određenih tkiva i tumora koji su ovisni o hormonima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete (bijele filmom obložene tablete s djelatnim tvarima i žute filmom obložene tablete placeba)

laktoza hidrat

mikrokristalična celuloza (E460)
krospovidon (E1201)
talk (E553b)
magnezijev stearat (E572)
koloidni bezvodni silicijev dioksid

Ovojnica tablete (bijele filmom obložene tablete s djelatnim tvarima)

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)

Ovojnica tablete (žute filmom obložene tablete placeba)

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminij blister s 28 filmom obloženih tableta (24 bijele filmom obložene tablete i 4 žute filmom obložene tablete).

Veličine pakiranja: 28, 84, 168 i 364 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Tablete KOK-a (uključujući tablete lijeka Zoely) koje više nisu potrebne ne smiju se bacati u otpadne vode ili javnu kanalizaciju. Hormonske djelatne tvari u tableti mogu izazvati štetne učinke dospiju li u vodeno okruženje. Tablete se moraju vratiti u ljekarnu ili zbrinuti na drugi siguran način u skladu s lokalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. srpnja 2011.
Datum posljednje obnove: 21. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika)

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Prospektivnu observacijsku studiju koja će ciljano procijeniti rizik od venskih tromboembolijskih događaja (VTE) i arterijskih tromboembolijskih događaja (ATE) u korisnica nomegestrol/estradiola u odnosu na rizik od VTE u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel. Podnijeti završni izvještaj studije.	30. lipanj 2020.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmom obložene tablete
nomegestrolacetat/estradiol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bijela tableta s djelatnim tvarima sadrži 2,5 mg nomegestrolacetata i 1,5 mg estradiola (u obliku hemihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
168 filmom obloženih tableta
364 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nositelj odobrenja:
Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/690/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/690/002 84 filmom obložene tablete
EU/1/11/690/003 168 filmom obloženih tableta
EU/1/11/690/004 364 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

zoely

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tablete
nomegestrolacetat/estradiol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Theramex Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

[Okvir za oznake za dane s natpisom:] Ovdje nalijepite naljepnicu s oznakama dana
[Broj dana za svaku pojedinu tabletu:] Početak, 2, 28
[Strelice koje upućuju na redosljed tableta:] →

LIST S OZNAKAMA ZA DANE I NALJEPNICAMA PRILOŽEN UZ UPUTU O LIJEKU

List s oznakama za dane

Odaberite oznaku za dane koja počinje s danom kada započinjete uzimati lijek.

Zalijepite naljepnicu na blister preko teksta 'Ovdje nalijepite naljepnicu s oznakama dana'.

NED	PON	UTO	SRI	ČET	PET	SUB
PON	UTO	SRI	ČET	PET	SUB	NED
UTO	SRI	ČET	PET	SUB	NED	PON
SRI	ČET	PET	SUB	NED	PON	UTO
ČET	PET	SUB	NED	PON	UTO	SRI
PET	SUB	NED	PON	UTO	SRI	ČET
SUB	NED	PON	UTO	SRI	ČET	PET

[Drugi list s oznakama za dane za kutiju s 3 blistera, na kojemu stoji dva puta:]

NED	PON	UTO	SRI	ČET	PET	SUB
PON	UTO	SRI	ČET	PET	SUB	NED
UTO	SRI	ČET	PET	SUB	NED	PON
SRI	ČET	PET	SUB	NED	PON	UTO
ČET	PET	SUB	NED	PON	UTO	SRI
PET	SUB	NED	PON	UTO	SRI	ČET
SUB	NED	PON	UTO	SRI	ČET	PET

[Ispred naljepnica s oznakama za dane namijenjenih za drugi blister:] 2. blister

[Ispred naljepnica s oznakama za dane namijenjenih za treći blister:] 3. blister

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnicu

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmom obložene tablete nomegestrolacetat/estradiol

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Važni podaci koje treba znati o kombiniranim hormonskim kontraceptivima:

- Ako se ispravno primjenjuju, jedna su od najpouzdanijih reverzibilnih metoda kontracepcije.
- Malo povećavaju rizik od nastanka krvnog ugruška u venama i arterijama, osobito u prvoj godini primjene ili kad se ponovno počinje s primjenom kombiniranog hormonskog kontraceptiva nakon stanke od 4 ili više tjedana.
- Molimo budite oprezni i posjetite liječnika ako mislite da imate simptome kakve izaziva krvni ugrušak (pogledajte dio 2 "Krvni ugrušci").

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zoely i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zoely
3. Kako uzimati Zoely
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zoely
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zoely i zašto se koristi

Zoely je kontracepcijska pilula koja se koristi za sprječavanje trudnoće.

- Sve 24 bijele filmom obložene tablete su tablete s djelatnim tvarima koje sadrže malu količinu dvaju različitih ženskih hormona. To su nomegestrolacetat (progestagen) i estradiol (estrogen).
- Četiri žute tablete su neaktivne tablete koje ne sadrže hormone i nazivaju se tablete placeba.
- Kontracepcijske pilule koje sadrže dva različita hormona, poput lijeka Zoely, nazivaju se 'kombinirane pilule'.
- Estradiol, estrogen u lijeku Zoely, identičan je hormonu kojeg stvaraju jajnici tijekom mjesečnog ciklusa.
- Nomegestrolacetat, progestagen u lijeku Zoely, dobiva se iz hormona progesterona. Progesteron stvaraju jajnici tijekom mjesečnog ciklusa.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zoely

Opće napomene

Prije nego što počnete uzimati Zoely trebate pročitati informacije o krvnim ugrušcima (trombozi) u dijelu 2. Osobito je važno pročitati o simptomima krvnog ugruška – pogledajte dio 2 "Krvni ugrušci".

Prije nego počnete uzimati Zoely liječnik će Vam postaviti neka pitanja o Vašem osobnom zdravstvenom stanju i zdravstvenom stanju Vaših bliskih krvnih srodnika. Liječnik će Vam također izmjeriti krvni tlak i, ovisno o Vašoj zdravstvenoj situaciji, možda obaviti neke druge testove.

U ovoj je uputi opisano nekoliko situacija u kojima morate prestati uzimati pilulu ili u kojima pouzdanost pilule može biti umanjena. U takvim situacijama ne smijete stupati u spolne odnose ili morate koristiti dodatne nehormonske kontracepcijske mjere, primjerice kondom ili drugu metodu mehaničke kontracepcije. Nemojte se služiti metodama određivanja plodnih dana ili tjelesne temperature. Te metode mogu biti nepouzdana jer pilula remeti uobičajene promjene tjelesne temperature i cervikalne sluzi koje se događaju tijekom mjesečnog ciklusa.

Zoely, kao ni drugi hormonski kontraceptivi, ne štiti od infekcije HIV-om (AIDS) ili bilo koje druge spolno prenosive bolesti.

Kada ne smijete uzimati Zoely

Ne smijete uzimati Zoely ako imate neko od niže navedenih stanja. Ako imate neko od niže navedenih stanja, morate o tome obavijestiti svog liječnika. Liječnik će razgovarati s Vama o drugim, za Vas pogodnijim oblicima kontrole začeća.

- ako imate (ili ste ikada imali) krvni ugrušak u krvnoj žili nogu (duboka venska tromboza, DVT), pluća (plućna embolija, PE) ili drugih organa;
- ako znate da imate poremećaj koji utječe na zgrušavanje krvi - primjerice, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, nedostatak antitrombina III, faktor V Leiden ili antifosfolipidna protutijela;
- ako morate ići na operaciju ili dugo ležeći mirujete (pogledajte dio "Krvni ugrušci");
- ako ste ikada imali srčani ili moždani udar;
- ako imate (ili ste ikada imali) anginu pektorisa (stanje koje uzrokuje jaku bol u prsištu i može biti prvi znak srčanog udara) ili prolazni ishemijski napadaj (TIA - prolazni simptomi moždanog udara);
- ako imate neku od sljedećih bolesti koje mogu povećati rizik od stvaranja ugruška u arterijama:
 - tešku šećernu bolest s oštećenjem krvnih žila,
 - vrlo visoki krvni tlak,
 - vrlo visoke vrijednosti masnoća u krvi (kolesterola ili triglicerida),
 - stanje koje se zove hiperhomocisteinemija;
- ako imate (ili ste imali) vrstu migrene koja se zove "migrena s aurom";
- ako imate (ili ste imali) upalu gušterače (pankreatitis) povezanu s visokim razinama masnoće u krvi;
- ako imate (ili ste imali) tešku bolest jetre i Vaša jetra ne radi normalno;
- ako imate (ili ste imali) dobroćudni ili zloćudni tumor jetre;
- ako imate (ili ste imali) ili biste mogli imati rak dojke ili spolnih organa;
- ako imate neobjašnjivo krvarenje iz rodnice;
- ako ste alergični na estradiol ili nomegestrolacetat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako se bilo koje od ovih stanja pojavi prvi put dok uzimate Zoely, odmah prestanite s uzimanjem lijeka i obavijestite svog liječnika. U međuvremenu koristite nehormonsku kontracepciju. Pogledajte i 'Opće napomene' u dijelu 2 u prethodnom tekstu.

Kada je potreban poseban oprez s lijekom Zoely

Kada se trebate obratiti svom liječniku?

Potražite hitnu medicinsku pomoć

- ako opazite moguće znakove krvnog ugruška što može značiti da bolujete od krvnog ugruška u nozi (tj. duboke venske tromboze), krvnog ugruška u plućima (tj. plućne embolije), srčanog ili moždanog udara (pogledajte dio "Krvni ugrušci" niže).

Za opis simptoma ovih ozbiljnih nuspojava molimo pročitajte "Kako prepoznati krvni ugrušak".

- ako primijetite bilo kakve promjene svog zdravstvenog stanja, osobito one koje uključuju stavke navedene u ovoj uputi (pogledajte u dijelu 2 "Kada ne smijete uzimati Zoely"; ne zaboravite na promjene u zdravstvenom stanju Vaših bliskih krvnih srodnika);
- ako napipate kvržicu na prsima;
- ako osjetite simptome angioedema kao što su otečeno lice, jezik i/ili grlo i/ili otežano gutanje ili koprivnjača uz otežano disanje;
- ako namjeravate uzimati druge lijekove (pogledajte u dijelu 2 "Drugi lijekovi i Zoely");
- ako ćete biti nepokretni ili morate na operaciju (obavijestite svog liječnika najmanje četiri tjedna unaprijed);
- ako imate neuobičajena i jaka krvarenja iz rodnice;
- ako ste zaboravili uzeti jednu ili više tableta u prvom tjednu korištenja novog blister pakiranja, a imali ste nezaštićeni spolni odnos u prethodnih sedam dana (pogledajte u dijelu 3 "Ako ste zaboravili uzeti Zoely");
- ako imate teški proljev ili jako povraćate;
- ako Vam je izostala mjesečnica i sumnjate da biste mogli biti trudni (nemojte započinjati sa sljedećim blisterom dok Vam to ne kaže liječnik, pogledajte u dijelu 2 "Ako Vam je izostala jedna ili više mjesečnica").

Obavijestite svog liječnika ako se neka od sljedećih stanja odnose na Vas.

Ako se neko od navedenih stanja razvije ili pogorša dok uzimate Zoely, također trebate o tome obavijestiti svog liječnika.

- ako bolujete od nasljednog angioedema. Obratite se svom liječniku ako osjetite simptome angioedema poput otečenog lica, jezika i/ili grla i/ili otežanog gutanja ili koprivnjače uz otežano disanje. Lijekovi koji sadrže estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome angioedema;
- ako netko od Vaših bliskih krvnih srodnika ima ili je ikada imao rak dojke;
- ako imate epilepsiju (pogledajte u dijelu 2 'Drugi lijekovi i Zoely').
- ako imate bolest jetre (primjerice žuticu) ili žučnog mjehura (primjerice žučne kamence);
- ako imate šećernu bolest;
- ako imate depresiju;
- ako imate Crohnovu bolest ili ulcerozni kolitis (kroničnu upalnu bolest crijeva);
- ako imate sistemski lupus eritematosus (SLE - bolest koja zahvaća prirodni obrambeni sustav);
- ako imate hemolitički uremički sindrom (HUS - poremećaj zgrušavanja krvi koji uzrokuje zatajenje bubrega);
- ako imate anemiju srpastih stanica (nasljednu bolest crvenih krvnih stanica);
- ako imate povišene razine masnoća u krvi (hipertrigliceridemiju) ili se to stanje javljalo u Vašoj obitelji. Hipertrigliceridemija je povezana s povećanim rizikom za razvoj pankreatitisa (upale gušterače);
- ako trebate ići na operaciju ili dugo ležeći mirujete (pogledajte dio 2 "Krvni ugrušci"),
- ako ste nedavno rodili, imate povećan rizik od krvnih ugrušaka. Upitajte svog liječnika kada najranije nakon porođaja možete početi uzimati Zoely;
- ako imate upalu potkožnih vena (površinski tromboflebitis);
- ako imate proširene vene;
- ako imate neku bolest koja se prvi put javila ili se pogoršala tijekom trudnoće ili prethodne uporabe spolnih hormona (npr. gubitak sluha, porfiriju [bolest krvi], gestacijski herpes [osip kože s mjehurićima tijekom trudnoće], Sydenhamovu koreju [bolest živaca u kojoj dolazi do naglih nevoljnih pokreta tijela] (pogledajte u dijelu 2 'Kada se trebate obratiti svom liječniku');

- ako imate (ili ste ikada imali) kloazmu [žučkasto-smeđe mrlje na koži, takozvanu 'trudničke mrlje', osobito na licu]. U tom slučaju izbjegavajte prekomjerno izlaganje suncu ili ultraljubičastoj svjetlosti;

KRVNI UGRUŠCI

Primjena kombiniranog hormonskog kontraceptiva kao što je Zoely povećava rizik od razvoja krvnog ugruška u odnosu na to kad se ne uzima. U rijetkim slučajevima krvni ugrušak može začeptiti krvnu žilu i prouzročiti ozbiljne tegobe.

Krvni ugrušci mogu nastati

- u venama (što se naziva "venska tromboza", "venska tromboembolija" ili VTE)
 - u arterijama (što se naziva "arterijska tromboza", "arterijska tromboembolija" ili ATE).
- Oporavak od krvnih ugrušaka nije uvijek potpun. Rijetko mogu zaostati ozbiljne trajne posljedice ili, vrlo rijetko, može završiti smrtnim ishodom.

Važno je zapamtiti da je ukupni rizik od krvnog ugruška sa štetnim posljedicama zbog lijeka Zoely mali.

KAKO PREPOZNATI KRVNI UGRUŠAK

Potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite neki od sljedećih znakova ili simptoma.

Imate li neki od ovih znakova?	Od čega možda bolujete?
<ul style="list-style-type: none"> • oticanje jedne noge ili oticanje duž vene u nozi ili stopalu osobito ako je praćeno: <ul style="list-style-type: none"> • bolom ili osjetljivošću u nozi, koji se mogu osjećati samo pri stajanju ili hodanju • povećana toplina zahvaćene noge • promjena boje kože na nozi, npr. ako poblijedi, pocrveni ili poplavi 	Duboka venska tromboza

<ul style="list-style-type: none"> • iznenadni neobjašnjivi nedostatak zraka ili ubrzano disanje; • iznenadni kašalj bez očitog uzroka, uz moguće iskašljavanje krvi; • oštra bol u prsištu koja se može pojačati kod dubokog disanja; • jaka ošamućenost ili omaglica; • ubrzani ili nepravilni otkucaji srca; • jaka bol u želucu; <p>Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom jer se neki od ovih simptoma, kao što su kašljanje ili nedostatak zraka, mogu zamijeniti s blažim stanjem, kao što je infekcija dišnih puteva (npr. "obična prehlada").</p>	Plućna embolija
<p>Simptomi koji se najčešće javljaju u jednom oku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trenutačni gubitak vida ili • bezbolna zamućenost vida, koja može napredovati do gubitka vida 	Tromboza retinalne vene (krvni ugrušak u oku)
<ul style="list-style-type: none"> • bol u prsištu, nelagoda, pritisak, težina • osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti; • punoća, probavne tegobe ili osjećaj gušenja; • nelagoda u gornjem dijelu tijela koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku i želudac; • znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica; • izrazita slabost, tjeskoba ili nedostatak zraka; • ubrzani ili nepravilni otkucaji srca 	Srčani udar
<ul style="list-style-type: none"> • iznenadna slabost ili obamrlost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela; • iznenadna smetenost, poteškoće s govorom ili razumijevanjem; • iznenadne poteškoće s vidom na jednom ili oba oka; • iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije; • iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka; • gubitak svijesti ili nesvjestica s napadajima ili bez njih. <p>Ponekad simptomi moždanog udara mogu biti kratkotrajni uz gotovo neposredan i potpuni oporavak, ali i u tom slučaju morate potražiti hitnu medicinsku pomoć jer možete biti pod rizikom od drugog moždanog udara.</p>	Moždani udar
<ul style="list-style-type: none"> • oticanje i blago plavičasta boja ekstremiteta; • jaka bol u trbuhu (akutni abdomen) 	Krvni ugrušci koji su začepili druge krvne žile

KRVNI UGRUŠCI U VENI

Što se može dogoditi ako krvni ugrušak nastane u veni?

- Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva povezana je s povećanjem rizika od krvnih ugrušaka u veni (venska tromboza). Međutim, te su nuspojave rijetke. Najčešće nastaju tijekom prve godine primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

- Ako krvni ugrušak nastane u veni noge ili stopala, može uzrokovati duboku vensku trombozu (DVT).
- Ako krvni ugrušak otputuje iz noge i zaustavi se u plućima, može uzrokovati plućnu emboliju.
- Vrlo rijetko, krvni ugrušak može nastati u veni nekog drugog organa, kao što je oko (tromboza retinalne vene).

Kada je rizik od razvoja krvnog ugruška u veni najveći?

Rizik od razvoja krvnog ugruška u veni najveći je tijekom prve godine primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva kad se uzima prvi put u životu. Rizik može također biti povećan ako ponovno počnete uzimati kombinirani hormonski kontraceptiv (isti ili neki drugi) nakon stanke od 4 tjedna ili više.

Nakon prve godine taj rizik postaje manji, ali uvijek ostaje nešto viši nego ako ne uzimate kombinirane hormonske kontraceptive.

Kad prestanete uzimati Zoely, Vaš rizik od krvnih ugrušaka vraća se na normalnu vrijednost unutar nekoliko tjedana.

Koliki je rizik od razvoja krvnog ugruška?

Taj rizik ovisi o Vašem prirodnom riziku za VTE i vrsti kombiniranog hormonskog kontraceptiva kojeg uzimate.

Ukupni rizik od nastanka krvnog ugruška u nozi ili plućima (DVT ili PE) uz Zoely je mali.

- Od 10 000 žena, koje ne uzimaju niti jedan kombinirani hormonski kontraceptiv i nisu trudne, približno 2 će razviti krvni ugrušak u godinu dana.
- Od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat, njih oko 5-7 razvit će krvni ugrušak u godinu dana.
- Još nije poznato koliki je rizik od krvnog ugruška uz Zoely u odnosu na rizik uz kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.
- Rizik od krvnog ugruška varira ovisno o osobnoj povijesti bolesti (pogledajte ispod u dijelu "Čimbenici koji Vam povećavaju rizik od krvnog ugruška").

	Rizik od razvoja krvnog ugruška u godinu dana
Žene koje ne uzimaju kombinirane hormonske tablete i nisu trudne	oko 2 na 10 000 žena
Žene koje uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju u pilulama koje sadrže levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat	oko 5-7 na 10 000 žena
Žene koje uzimaju Zoely	Još nije poznato

Čimbenici koji Vam povećavaju rizik od krvnog ugruška u veni

Rizik od nastanka krvnog ugruška uz Zoely je mali, ali neka će ga stanja povećati. Imate veći rizik:

- ako ste jako pretili (indeks tjelesne mase ili ITM veći od 30 kg/m²);
- ako je netko od članova Vaše uže obitelji imao krvni ugrušak u nozi, plućima ili drugom organu u mladoj dobi (npr. prije približno 50. godine života). U tom slučaju možete imati nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi;
- ako trebate ići na operaciju ili ste dulje vrijeme bili nepokretni zbog ozljede ili bolesti ili imate nogu u gipsu. Možda ćete trebati prestati s primjenom lijeka Zoely nekoliko tjedana prije operacije ili za vrijeme mirovanja. Ako trebate prestati uzimati Zoely, upitajte liječnika kada ga ponovno možete početi uzimati.
- s napredovanjem dobi (osobito nakon približno 35. godine);
- ako ste rodili prije manje od nekoliko tjedana

Što imate veći broj tih stanja, to je rizik od razvoja krvnog ugruška veći.

Putovanje avionom (duže od 4 sata) može Vam privremeno povećati rizik od krvnog ugruška, osobito ako imate neke druge od navedenih čimbenika.

Važno je da obavijestite liječnika ako imate neko od navedenih stanja, čak i ako niste sigurni. Liječnik može odlučiti da je potrebno prekinuti primjenu lijeka Zoely.

Ako se neko od gore navedenih stanja promijeni za vrijeme uzimanja lijeka Zoely, na primjer, netko od članova uže obitelji razvije trombozu iz nepoznatog razloga; ili se jako udebljate, obavijestite o tome svog liječnika.

KRVNI UGRUŠCI U ARTERIJI

Što se može dogoditi ako krvni ugrušak nastane u arteriji?

Kao i krvni ugrušak u veni, ugrušak u arteriji može uzrokovati ozbiljne probleme. Primjerice, može uzrokovati srčani udar ili moždani udar.

Čimbenici koji Vam povećavaju rizik od nastanka krvnog ugruška u arteriji

Važno je zapamtiti da je rizik od srčanog ili moždanog udara zbog primjene lijeka Zoely vrlo mali, ali može se povećati:

- s povećanjem dobi (nakon približno 35. godine života);
- **ako pušite.** Kad uzimate kombinirani hormonski kontraceptiv poput lijeka Zoely, savjetuje se da prestanete pušiti. Ako ne možete prestati pušiti i stariji ste od 35 godina, liječnik Vam može savjetovati da koristite drugačiju vrstu kontraceptiva;
- ako imate prekomjernu tjelesnu težinu;
- ako imate visok krvni tlak;
- ako je član Vaše uže obitelji imao srčani ili moždani udar u mlađoj dobi (prije približno 50. godine života). U tom slučaju i Vi možete imati veći rizik od srčanog ili moždanog udara;
- ako imate ili netko u Vašoj užoj obitelji ima visoke vrijednosti masnoća u krvi (kolesterol ili trigliceride);
- ako imate migrene, osobito migrene s aurom;
- ako imate tegobe sa srcem (poremećaj zalistaka, poremećaj srčanog ritma koji se zove fibrilacija atrijska);
- ako imate šećernu bolest.

Ako imate više od jednog navedenog stanja ili je neko od tih stanja osobito teško, rizik od razvoja krvnog ugruška može biti još veći.

Ako Vam se neko od gore navedenih stanja promijeni za vrijeme uzimanja lijeka Zoely, na primjer, počnete pušiti, član uže obitelji razvije trombozu iz nepoznatog razloga; ili se jako udebljate, obavijestite o tome svog liječnika.

Rak

Rak dojke se nešto češće otkriva u žena koje koriste kombinirane pilule, ali nije poznato je li to uzrokovano kombiniranim pilulama. Primjerice, možda se tumori otkrivaju češće u žena koje uzimaju kombiniranu pilulu jer ih liječnici češće pregledavaju. Nakon prestanka uzimanja pilule povećani rizik se postupno smanjuje.

Važno je da redovito pregledavate dojke te da se odmah obratite liječniku u slučaju da osjetite bilo kakvu kvržicu. Morate također reći svom liječniku ako netko od Vaših bliskih krvnih srodnika ima ili je imao rak dojke (pogledajte u dijelu 2 "Kada je potreban poseban oprez sa lijekom Zoely").

U rijetkim su slučajevima u korisnica pilule prijavljeni benigni (dobročudni) tumori jetre, a još rjeđe maligni (zloćudni) tumori. Obratite se liječniku ako imate neuobičajeno jake bolove u trbuhu.

Rak vrata maternice uzrokovan je infekcijom humanim papiloma virusom (HPV). Prijavljeno je da se on javlja češće u žena koje koriste pilulu dulje vrijeme. Nije poznato je li taj nalaz posljedica uporabe hormonskih kontraceptiva ili drugih čimbenika, poput razlika u spolnom ponašanju.

Psihijatrijski poremećaji

Neke žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju, uključujući Zoely prijavile su pojavu depresije ili depresivnog raspoloženja. Depresija može biti ozbiljna i ponekad uzrokovati suicidalne misli. Ako primijetite promjene raspoloženja i simptome depresije, obratite se liječniku što prije radi daljnjeg savjetovanja.

Laboratorijski testovi

Ako obavljate pretrage krvi ili mokraće, obavijestite svog liječnika da uzimate Zoely jer to može utjecati na rezultate nekih testova.

Djeca i adolescenti

Nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti u adolescentica mladih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zoely

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Također obavijestite i svakog drugog liječnika ili stomatologa koji propisuje druge lijekove (ili ljekarnika koji ih izdaje) da uzimate Zoely.

- Postoje lijekovi koji mogu smanjiti učinkovitost lijeka Zoely u sprječavanju trudnoće ili uzrokovati neočekivano krvarenje. To mogu biti lijekovi koji se koriste za liječenje:
 - epilepsije (na primjer primidon, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin, topiramat, felbamat);
 - tuberkuloze (na primjer rifampicin);
 - HIV infekcije (na primjer rifabutin, ritonavir, efavirenz);
 - infekcije virusom hepatitisa C (HCV) (na primjer boceprevir, telaprevir)
 - drugih zaraznih bolesti (na primjer grizeofulvin);
 - visokog krvnog tlaka u krvnim žilama pluća (bosentan).
- Biljni lijek gospina trava također može spriječiti pravilno djelovanje lijeka Zoely. Ako za vrijeme uzimanja lijeka Zoely želite koristiti biljne lijekove koji sadrže gospinu travu, morate se najprije posavjetovati sa svojim liječnikom.
- Ako uzimate lijekove ili biljne lijekove koji mogu smanjiti učinkovitost lijeka Zoely, potrebno je koristiti i mehaničku metodu kontracepcije. Budući da učinak drugog lijeka na Zoely može trajati do 28 dana nakon prestanka uzimanja tog lijeka, toliko dugo morate koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.
- Neki lijekovi mogu povećati razine djelatnih tvari lijeka Zoely u krvi. Učinkovitost pilule je održana, ali obavijestite svog liječnika ako koristite lijekove protiv gljivica koji sadrže ketokonazol.
- Zoely također može ometati djelovanje drugih lijekova - poput antiepileptika lamotrigina.
- Kombinirani režim liječenja virusa hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom s dasabuvirom ili bez njega može uzrokovati povišenja rezultata krvnih testova jetrene funkcije (povišenje jetrenog enzima ALT-a) u žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive koji sadrže etinilestradiol. Zoely sadrži estradiol umjesto etinilestradiola. Nije poznato može li povišenje jetrenog enzima ALT-a nastati kad se Zoely uzima s ovim kombiniranim režimom liječenja HCV-a. Liječnik će Vam dati savjet.

Trudnoća i dojenje

Žene koje su trudne ili misle da bi mogle biti trudne ne smiju uzimati Zoely. Ako zatrudnite dok uzimate Zoely, morate prestati uzimati lijek i obratiti se svom liječniku.

Ako želite prestati uzimati Zoely jer želite zatrudnjeti, pogledajte u dijelu 3 'Ako prestanete uzimati Zoely'.

Obično se ne preporučuje uzimanje lijeka Zoely tijekom dojenja. Ako želite koristiti pilulu dok dojite, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zoely ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zoely sadrži laktozu

Zoely sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Zoely

Kako i kada uzimati tablete

Blister s lijekom Zoely sadrži 28 tableta: 24 bijele tablete s djelatnim tvarima (brojevi 1-24) i 4 žute tablete bez djelatnih tvari (brojevi 25-28).

Svaki put kada započinjete s novim blisterom lijeka Zoely, uzmite bijelu tabletu pod brojem 1 u gornjem lijevom kutu (tamo gdje stoji 'Početak'). Između 7 naljepnica s oznakama za dane u tjednu u sivom stupcu odaberite onu koja počinje s oznakom Vašeg početnog dana. Primjerice, ako počinjete uzimati tablete u srijedu, uzmite naljepnicu koja počinje sa 'SRI'. Nalijepite je na blister, odmah iznad reda bijelih tableta s djelatnim tvarima gdje stoji 'Ovdje nalijepite naljepnicu s oznakama dana'. Tako ćete moći provjeriti jeste li uzeli svoju dnevnu tabletu.

Uzmite jednu tabletu svaki dan otprilike u isto vrijeme, po potrebi s malo vode.

Slijedite smjer strelica na blisteru, tako da prvo uzimate bijele tablete s djelatnim tvarima, a potom žute tablete placeba.

Dobit ćete mjesečnicu tijekom četiri dana uzimanja žutih tableta placeba (tzv. prijelomno krvarenje).

Obično počinje 2-3 dana nakon posljednje bijele tablete s djelatnim tvarima i možda neće prestati prije nego počnete uzimati tablete iz sljedećeg blistera.

Počnite uzimati tablete iz sljedećeg blistera odmah nakon što uzmete posljednju žutu tabletu, čak i ako Vam mjesečnica nije završila. To znači da ćete uvijek počinjati s novim blisterom istog dana u tjednu te da ćete i mjesečnicu imati približno istih dana svakog mjeseca.

Neke korisnice možda neće dobiti mjesečnicu svakog mjeseca tijekom uzimanja žutih tableta. Ako ste uzimali Zoely svaki dan u skladu s ovim uputama, vrlo vjerojatno niste trudni (vidjeti u dijelu 3 'Ako Vam je izostala jedna ili više mjesečnica').

Kada započeti s prvim pakiranjem lijeka Zoely

Ako tijekom prethodnog mjeseca niste uzimali hormonski kontraceptiv

Počnite uzimati Zoely prvog dana Vašeg ciklusa (tj. prvog dana mjesečnice). Zoely će djelovati trenutno. Ne trebate koristiti dodatnu kontracepcijsku zaštitu.

Ako prelazite s drugog kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirane pilule, vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera)

Možete započeti uzimati Zoely dan nakon što ste uzeli zadnju tabletu iz dosadašnjeg blistera s pilulama (to znači da nema stanke u uzimanju tableta). Ako Vaš sadašnji blister s pilulama sadrži i neaktivne tablete (placebo), možete početi uzimati Zoely na dan nakon uzimanja posljednje **djelatne** tablete (ako niste sigurni koja je to tableta, upitajte svog liječnika ili ljekarnika). Možete početi i kasnije, ali nikada kasnije od dana nakon stanke u uzimanju dosadašnjih tableta (ili dana nakon uzimanja posljednje neaktivne tablete dosadašnjeg kontraceptiva). U slučaju da koristite vaginalni prsten ili transdermalni flaster, najbolje je početi koristiti Zoely na dan uklanjanja prstena ili flastera. Također možete početi najkasnije na dan na koji biste trebali početi koristiti sljedeći prsten ili flaster. Ako se pridržavate ovih uputa, ne trebate koristiti dodatne mjere kontracepcije.

Ako prelazite s pilule koja sadrži samo progestagen

Bilo kada možete prestati uzimati minipilulu i početi uzimati Zoely. No, ako imate spolne odnose, svakako koristite i mehaničku metodu kontracepcije tijekom prvih 7 dana uzimanja lijeka Zoely.

Ako prelazite s injekcija ili implantata koje sadrže samo progestagen ili s intrauterinog sustava (spirale) koji otpušta hormon

Počnite uzimati Zoely na dan kada ste trebali primiti sljedeću injekciju ili na dan uklanjanja implantata odnosno IUS-a. No, ako imate spolne odnose, svakako koristite i mehaničku metodu kontracepcije tijekom prvih 7 dana uzimanja lijeka Zoely.

Nakon poroda

Možete započeti s uzimanjem lijeka Zoely između 21. i 28. dana nakon poroda. Ako počnete kasnije od 28. dana, trebate koristiti mehaničku metodu kontracepcije tijekom prvih 7 dana uzimanja lijeka Zoely. Ako ste nakon poroda imali spolni odnos prije početka uzimanja lijeka Zoely, morate biti sigurni da niste trudni ili pričekati do sljedeće mjesečnice. Ako želite početi uzimati Zoely nakon poroda, a dojite, pogledajte u dijelu 2 'Trudnoća i dojenje'.

Upitajte svog liječnika što da učinite ako niste sigurni kada početi.

Nakon spontanog pobačaja ili abortusa

Pridržavajte se savjeta svog liječnika.

Ako uzmete više Zoely tableta nego što ste trebali

Nisu prijavljeni slučajevi ozbiljnih štetnih učinaka nakon uzimanja previše tableta lijeka Zoely odjednom. Ako ste uzeli nekoliko tableta odjednom, možete imati mučninu, povraćanje ili krvarenje iz rodnice. Ako saznate da je dijete uzelo Zoely, obratite se liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Zoely

Sljedeći savjeti odnose se samo na propuštene **bijele tablete s djelatnim tvarima**:

- ako kasnite s uzimanjem tablete **manje od 24 sata**, pouzdanost pilule je održana. Uzmite tabletu čim se sjetite i nastavite uzimati sljedeće tablete u uobičajeno vrijeme.
- ako kasnite s uzimanjem tablete **24 ili više sati**, pouzdanost pilule može biti smanjena. Što više uzastopnih tableta propustite, veći je rizik od smanjene djelotvornosti kontracepcije. Rizik od trudnoće osobito je visok ako propustite **bijelu** tabletu s djelatnim tvarima na početku ili na kraju blistera. Stoga se trebate pridržavati pravila u nastavku.

1.-7. dan uzimanja bijelih tableta s djelatnim tvarima (pogledajte sliku i raspored)

Uzmite posljednju propuštenu bijelu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjetite (čak i ako to znači da morate uzeti dvije tablete u isto vrijeme), a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme. Međutim, koristite mehaničku metodu, primjerice kondom, kao dodatnu mjeru opreza sve dok niste ispravno uzeli tablete tijekom 7 uzastopnih dana.

Ako ste imali spolni odnos u tjednu prije propuštanja tableta, postoji mogućnost da ćete postati ili jeste trudni. Stoga se odmah obratite svom liječniku.

8.-17. dan uzimanja bijelih tableta s djelatnim tvarima (pogledajte sliku i raspored)

Uzmite posljednju propuštenu tabletu čim se sjetite (čak i ako to znači da morate uzeti dvije tablete u isto vrijeme), a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako ste ispravno uzimali tablete tijekom 7 dana prije propuštene tablete, zaštita od trudnoće nije smanjena i ne trebate primijeniti dodatne mjere opreza. Međutim, ako ste propustili više od jedne tablete, koristite mehaničku metodu, primjerice kondom, kao dodatnu mjeru opreza sve dok niste ispravno uzeli tablete tijekom 7 uzastopnih dana.

18.- 24. dan uzimanja bijelih tableta s djelatnim tvarima (pogledajte sliku i raspored)

Postoji osobito visoki rizik od trudnoće ako propustite bijele tablete s djelatnim tvarima oko razdoblja uzimanja žutih tableta placeba. Taj se povećani rizik može spriječiti prilagođavanjem rasporeda uzimanja tableta.

Možete slijediti sljedeće dvije opcije. Ne morate primijeniti dodatne mjere opreza ako ste ispravno uzeli tablete tijekom 7 dana prije propuštene tablete. Ako to nije slučaj, morate slijediti prvu od ovih dviju opcija i koristiti mehaničku metodu, primjerice kondom, kao dodatnu mjeru opreza sve dok niste ispravno uzeli tablete tijekom 7 uzastopnih dana.

Opcija 1)

Uzmite posljednju propuštenu bijelu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjetite (čak i ako to znači da morate uzeti dvije tablete u isto vrijeme), a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme. Počnite uzimati tablete iz novog blistera čim potrošite sve bijele tablete iz dosadašnjeg blistera, što znači da

ćete **preskoćiti žute tablete placeba**. Možda nećete dobiti mjesećnicu sve dok ne dovršite uzimanje žutih tableta placeba na kraju drugog blistera, ali ćete možda imati točkasto (kapi ili mrlje krvi) ili probojno krvarenje dok uzimate bijele tablete s djelatnim tvarima.

Opcija 2)

Prestanite uzimati bijele tablete s djelatnim tvarima i počnite uzimati žute tablete placeba tijekom najviše 3 dana tako da ukupni broj tableta placeba plus propuštene bijele tablete s djelatnim tvarima nije veći od 4. Kad završite s razdobljem tableta placeba, počnite uzimati tablete iz sljedećeg blistera.

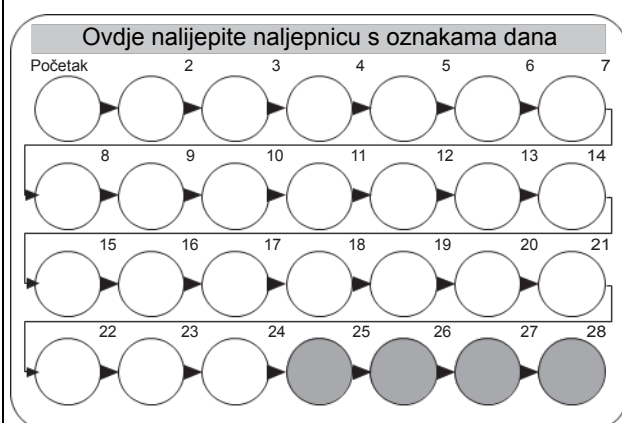
Ako se ne možete sjetiti koliko ste bijelih tableta s djelatnim tvarima propustili, pridržavajte se prve opcije, koristite mehaničku metodu, primjerice kondom, kao dodatnu mjeru opreza sve dok niste ispravno uzeli tablete tijekom 7 uzastopnih dana i obratite se svom liječniku (jer možda niste bili zaštićeni od trudnoće).

Ako ste zaboravili uzeti bijele tablete s djelatnim tvarima i niste dobili očekivanu mjesećnicu dok ste uzimali žute tablete placeba iz istog blistera, možda ste trudni. Obratite se svom liječniku prije nego počnete uzimati tablete iz sljedećeg blistera.

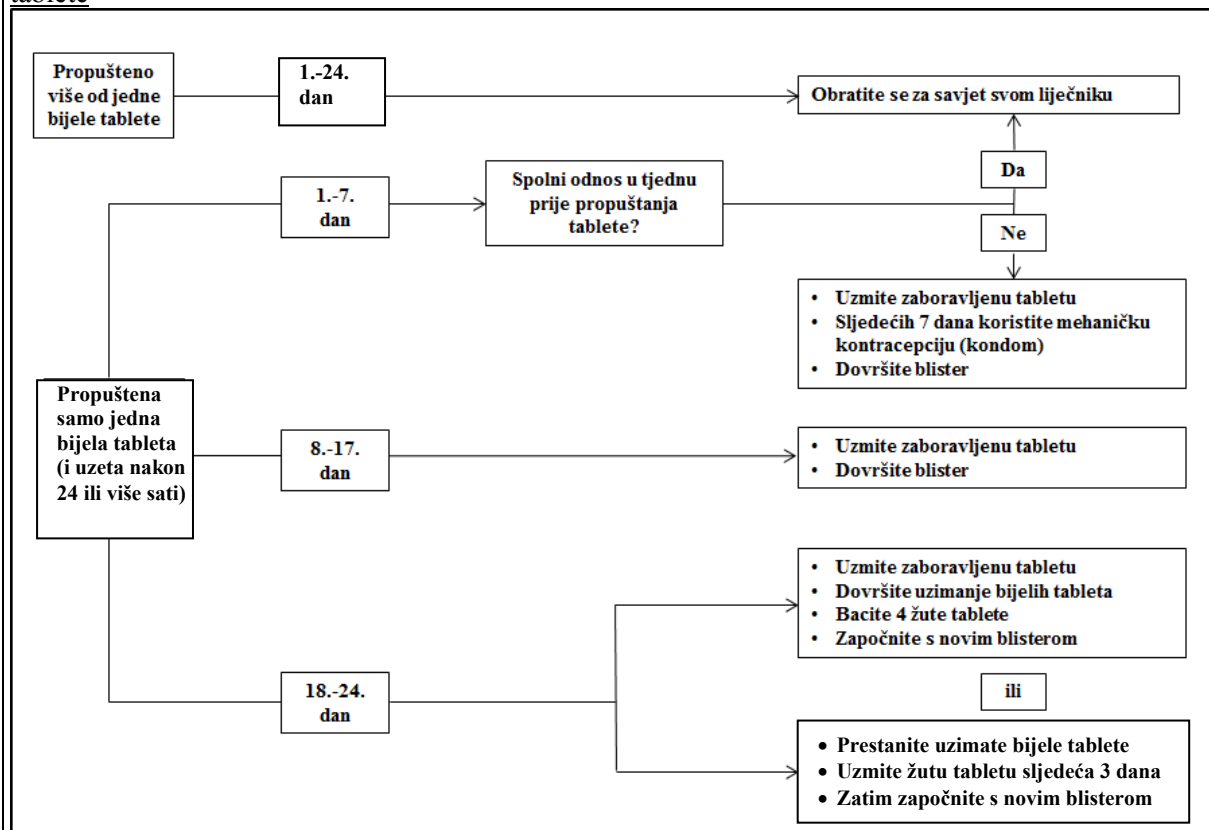
Propuštene žute tablete placeba

Posljednje 4 žute tablete u četvrtom redu su tablete placeba koje ne sadrže djelatne tvari. Ako ste zaboravili uzeti jednu od tih tableta, pouzdanost djelovanja lijeka Zoely je održana. Bacite žutu tabletu (tablete) placeba koju ste propustili i nastavite uzimati sljedeće tablete u uobičajeno vrijeme.

Slika



Raspored: ako je prošlo 24 ili više sati otkad ste posljednji put uzeli bijele tablete



Ako povraćate ili imate teški proljev

Ako povraćate unutar 3-4 sata nakon uzimanja bijele tablete s djelatnim tvarima ili imate teški proljev, djelatne tvari iz tablete lijeka Zoely možda se neće potpuno apsorbirati u Vaše tijelo. To je slično kao kad zaboravite uzeti bijelu tabletu s djelatnim tvarima. Nakon povraćanja ili proljeva morate što prije uzeti drugu bijelu tabletu s djelatnim tvarima iz rezervnog blistera. Ako je moguće, uzmite je *unutar 24 sata* od uobičajenog vremena uzimanja pilule. Sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako to nije moguće ili ako su prošla 24 ili više sati, pridržavajte se savjeta iz dijela "Ako ste zaboravili uzeti Zoely". Ako imate teški proljev, obratite se svom liječniku.

Žute tablete su tablete placebo koje ne sadrže djelatne tvari. Ako povraćate ili imate jaki proljev unutar 3-4 sata nakon uzimanja žute tablete, pouzdanost lijeka Zoely je održana.

Ako želite odgoditi mjesečnicu

Možete odgoditi mjesečnicu tako da ne uzimate žute tablete placebo i odmah započnete s novim blisterom lijeka Zoely. Za vrijeme uporabe drugog blistera možete imati blago krvarenje ili krvarenje nalik mjesečnici. Kada želite da Vam mjesečnica počne dok uzimate tablete iz drugog blistera, prestanite uzimati bijele tablete s djelatnim tvarima i počnite uzimati žute tablete placebo. Nakon što ste uzeli 4 tablete placebo iz drugog blistera, počnite sa sljedećim (trećim) blisterom.

Ako želite promijeniti početni dan mjesečnice

Ako uzimate tablete prema uputama, mjesečnica će Vam započeti tijekom uzimanja tableta placebo. Ako morate promijeniti taj dan, smanjite broj dana kada uzimate žute tablete placebo (ali nemojte nikada uzimati više tih tableta - 4 je maksimalan broj). Primjerice, ako počnete uzimati tablete placebo u petak i želite to promijeniti na utorak (3 dana ranije), morate početi uzimati novi blister 3 dana ranije nego inače. Možda nećete imati krvarenje tijekom skraćenog razdoblja uzimanja žutih tableta placebo. Prilikom uzimanja bijelih tableta s djelatnim tvarima iz sljedećeg blistera možda ćete dobiti nešto točkastog (kapi ili mrlje krvi) ili probojnog krvarenja.

Ako niste sigurni što Vam je činiti, obratite se svom liječniku.

Ako imate neočekivano krvarenje

Kod svih kombiniranih pilula, u prvim mjesecima, možete imati neredovito krvarenje iz rodnice (točkasto ili probojno krvarenje) između mjesečnica. Možda ćete trebati koristiti higijenske uloške, ali nastavite uzimati tablete kao i do tada. Nepravilno krvarenje iz rodnice obično prestaje kad se tijelo navikne na pilule (obično nakon približno 3 mjeseca). Ako se krvarenje nastavi, pojača ili se ponovi, obratite se svom liječniku.

Ako Vam je izostala jedna ili više mjesečnica

Klinička ispitivanja lijeka Zoely pokazala su da je moguć povremeni izostanak redovitih mjesečnica nakon 24. dana.

- Ako ste uzeli sve tablete na pravilan način i niste povraćali ili imali teški proljev ili koristili druge lijekove, onda nije vjerojatno da ste trudni. Nastavite uzimati Zoely na uobičajen način. Pogledajte u dijelu 3 'Ako povraćate ili imate jaki proljev' ili u dijelu 2 'Drugi lijekovi i Zoely'.
- Ako **niste** uzeli sve tablete na pravilan način ili ne dobijete očekivanu mjesečnicu dva puta uzastopno, možda ste trudni. Odmah se obratite svom liječniku. Nemojte započinjati uzimati Zoely iz sljedećeg blistera sve dok liječnik nije provjerio jeste li trudni.

Ako prestanete uzimati Zoely

Možete prestati uzimati Zoely bilo kada. Ako ne želite zatrudnjeti, najprije se raspitajte kod liječnika o drugim metodama kontrole začeća.

Ako prestanete uzimati Zoely jer želite zatrudnjeti, preporučuje se da pričekate do početka Vaše prirodne mjesečnice prije nego pokušate zatrudnjeti. To će Vam pomoći odrediti termin poroda.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako razvijete neku nuspojavu, osobito ako je teška ili dugo traje, ili je došlo do promjene Vašeg zdravstvenog stanja za koje mislite da bi moglo biti posljedica lijeka Zoely, molimo obratite se svom liječniku.

Povećan rizik od krvnih ugrušaka u venama (venska tromboembolija (VTE)) ili krvnih ugrušaka u arterijama (arterijska tromboembolija (ATE)) prisutan je kod svih žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive. Za dodatne informacije o različitim rizicima zbog uzimanja kombinirane hormonske kontracepcije, molimo pročitajte dio 2 "Što morate znati prije nego počnete uzimati Zoely"

Sljedeće nuspojave povezane su s uporabom lijeka Zoely:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- akne
- promjene mjesečnog ciklusa (na primjer izostanak mjesečnice ili neredovite mjesečnice)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjeno zanimanje za spolni odnos; depresija/depresivno raspoloženje; promjene raspoloženja
- glavobolja ili migrena
- mučnina
- jake mjesečnice; bol u dojčkama; bol u zdjelici
- porast tjelesne težine

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- pojačan tek; zadržavanje tekućine (edem)
- navale vrućine
- oticanje trbuha
- pojačano znojenje; gubitak kose; svrbež; suha koža; masna koža
- osjećaj težine u udovima

- redovite ali oskudne mjesečnice; povećane grudi; kvržica na dojka; stvaranje mlijeka iako žena nije trudna; predmenstrualni sindrom; bol tijekom spolnog odnosa; suhoća rodnice ili stidnice; grč maternice
- razdražljivost
- povišene razine jetrenih enzima

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- štetni krvni ugrušci u veni ili arteriji, na primjer:
 - u nozi ili stopalu (tj. duboka venska tromboza)
 - u plućima (tj. plućna embolija)
 - srčani udar
 - moždani udar
 - mini-moždani udar ili kratkotrajni simptomi slični simptomima moždanog udara, što se još zove prolazni ishemijski napadaj (TIA)
 - krvni ugrušci u jetri, želucu/crijevim, bubrezima ili oku.

Vjerojatnost da razvijete krvni ugrušak može biti veća ako imate neka druga zdravstvena stanja koja povećavaju taj rizik (pogledajte dio 2 za dodatne informacije o stanjima koja povećavaju rizik od krvnih ugrušaka i simptome krvnog ugruška).

- smanjen tek
- pojačano zanimanje za spolni odnos
- poremećaji pozornosti
- suhe oči; nepodnošenje kontaktnih leća
- suha usta
- zlatnosmeđe pigmentne mrlje, ponajviše na licu; prekomjerni rast dlaka
- neugodan miris iz rodnice; nelagoda u rodnicu ili stidnici
- glad
- bolnost žučnog mjehura

U korisnica koje uzimaju Zoely prijavljene su alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), ali se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Dodatne informacije o mogućim promjenama mjesečnog ciklusa (npr. izostanku mjesečnice ili neredovitim mjesečnicama) tijekom uporabe lijeka Zoely opisane su u dijelu 3 'Kako i kada uzimati tablete', 'Ako imate neočekivano krvarenje' i 'Ako Vam je izostala jedna ili više mjesečnica'.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zoely

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake "Rok valjanosti" ili kratice "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Kombinirane pilule (uključujući tablete Zoely) koje više ne trebate ne smijete bacati u otpadne vode ili javnu kanalizaciju. Hormonske djelatne tvari u tabletu mogu izazvati štetne učinke dospiju li u vodeno okruženje. Vratite neiskorištene tablete u ljekarnu ili ih zbrinite na drugi siguran način u skladu s lokalnim zahtjevima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zoely sadrži

- Djelatne tvari su: nomegestrolacetat i estradiol
Bijele filmom obložene tablete s djelatnim tvarima: Jedna tableta sadrži 2,5 mg nomegestrolacetata i 1,5 mg estradiola (u obliku hemihidrata).
Žute filmom obložene tablete placebo: Tableta ne sadrži djelatne tvari.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete (bijele filmom obložene tablete s djelatnim tvarima i žute filmom obložene tablete placebo):
Laktoza hidrat (vidjeti u dijelu 2 'Zoely sadrži laktozu'), mikrokristalična celuloza (E460), krosповidon (E1201), talk (E553b), magnezijev stearat (E572) i koloidni, bezvodni silicijev dioksid.
Ovojnica tablete (bijele filmom obložene tablete s djelatnim tvarima):
poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 i talk (E553b)
Ovojnica tablete (žute filmom obložene tablete placebo):
poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk (E553b), žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

Kako Zoely izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete (tablete) s djelatnim tvarima su bijele i okrugle i imaju oznaku 'ne' na obje strane.

Filmom obložene tablete s placebo su žute i okrugle i imaju oznaku 'p' na obje strane.

Zoely je dostupan u blister pakiranju sa 28 filmom obloženih tableta (24 bijele filmom obložene tablete s djelatnim tvarima i 4 žute filmom obložene tablete s placebo) u kartonskoj kutiji. Veličine pakiranja: 28, 84, 168 i 364 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja

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

Proizvođač

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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
dproc_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

France

THERAMEX France SAS
Tél: 0 800 100 350

Hrvatska

Theramex Ireland Limited
Tel: +44 203 9625547

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

Portugal

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

România

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.