

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát 2,5 mg nomegesztrol-acetátot és 1,5 mg ösztradiolt (hemihidrát formájában) tartalmaz.

A sárga placebotabletta nem tartalmaz hatóanyagot.

### Ismert hatású segédanyagok

Minden fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát 57,7 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

Minden sárga placebotabletta 61,8 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

A hatóanyagot tartalmazó tablettát fehér, kerek és mindkét oldalán „ne” jelzéssel van ellátva.

A placebotabletta sárga, kerek és mindkét oldalán „p” jelzéssel van ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Orális fogamzásgátlás.

A Zoely felírásakor figyelembe kell venni a nő jelenlegi kockázati tényezőit, különösen a vénás thromboemboliás (VTE-s) kockázati tényezőket és hogy milyen a Zoely VTE-kockázata más kombinált hormonális fogamzásgátlókhoz (CHC-khoz) képest (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Naponta egy tablettát kell bevenni, 28, egymást követő napon keresztül. Minden csomagolás 24, hatóanyagot tartalmazó, fehér tablettával indul, ami után 4 sárga placebotabletta következik. A következő csomagot az előző csomag befejezése után azonnal el kell kezdeni, a naponkénti tablettaszedés megszakítása nélkül, a megvonásos vérzés jelentkezésétől vagy elmaradásától függetlenül. A megvonásos vérzés rendszerint az utolsó fehér tablettát bevétele utáni 2-3. napon kezdődik, és lehet, hogy nem fejeződik be a következő csomag szedésének elkezdése előtt. Lásd a „Hatása a menstruációs ciklusra” című részt a 4.4 pontban.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

Bár károsodott veseműködésű betegek esetén nem állnak rendelkezésre adatok, nem valószínű, hogy a vesekárosodás befolyásolná a nomegesztrol-acetát és az ösztradiol eliminációját.

### *Májkárosodás*

Májelégtelenségben szenvedő betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Mivel súlyos májbetegség esetén a szteroid hormonok metabolizmusa károsodott lehet, az ilyen nőknél a Zoely alkalmazása nem javallt, amíg a májfunkciós értékek nem normalizálódtak (lásd 4.3 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Biztonságosságát és hatását 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A Zoely-nek gyermekeknél, illetve az első menstruáció előtt álló serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### Hogyan kell szedni a Zoely-t?

A tablettát minden nap, körülbelül ugyanabban az időben kell bevenni, étkezéstől függetlenül. A tablettát a szükséges mennyiségű, kevés folyadékkal kell bevenni, a buborécsomagoláson jelzett sorrendnek megfelelően. A hét napjait jelölő matricák a csomagban vannak. A nőnek ki kell választania azt a matricát, amelynek kezdőnapja megegyezik a tablettaszedés megkezdésének napjával, és fel kell ragasztania azt a buborécsomagolásra.

### Hogyan kell elkezdni a Zoely szedését?

*Hormonális fogamzásgátlás korábbi (az előző hónapban történt) alkalmazása nélkül*

A tablettaszedését a nő menstruációs ciklusának az 1. napján (vagyis a menstruációs vérzés 1. napján) kell elkezdni. Ebben az esetben kiegészítő fogamzásgátló módszerekre nincs szükség.

*Egy kombinált hormonális fogamzásgátlóról (kombinált orális fogamzásgátló (COC), hüvelygyűrű vagy transzdermalis tapasz) történő átállás*

A Zoely szedését a nőnek – lehetőség szerint – a korábbi kombinált orális fogamzásgátlójának utolsó aktív tablettája (az utolsó, hatóanyagot tartalmazó tablettát) bevétele követő napon kell elkezdenie, de legkésőbb a korábbi kombinált orális fogamzásgátlójának szokásos tablettamentes vagy placebotablettás időszakát követő napon. Ha hüvelygyűrűt vagy transzdermalis tapaszt alkalmazott, akkor a nőnek lehetőség szerint az eltávolítás napján kell elkezdenie a Zoely szedését, de legkésőbb akkor, amikor a következő alkalmazás esedékessé válna.

*Egy csak progesztogént tartalmazó módszerről (minitabletta, implantátum, injekció) vagy egy hormontartalmú intrauterin eszkörről (IUS) történő átállás*

A nő a minitablettáról bármelyik nap átválthat a Zoely-re, amit másnap kell elkezdenie szedni. Az implantátum vagy az IUS bármelyik nap eltávolítható, és a Zoely-t az eltávolítás napján kell elkezdenie szedni. Egy injekcióról történő átállás esetén a Zoely-t a következő injekció esedékessége napján kell elkezdenie. Ezen esetek mindegyikében a nőnek azt kell javasolni, hogy mindaddig egy kiegészítő mechanikus fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, amíg 7 napon át, megszakítás nélkül nem szedte a fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettákat.

*Első trimeszterben történt abortust követően*

A nő azonnal elkezdheti a tabletták szedését. Ha így tesz, akkor kiegészítő fogamzásgátlásra nincs szükség.

*Szülést vagy a második trimeszterben történt abortust követően*

A nőknek azt kell tanácsolni, hogy a tabletták szedését a szülést vagy a második trimeszterben történt abortust követő 21. és 28. nap között kezdje el. Ha később kezdi el, a nőnek azt kell javasolni, hogy egy kiegészítő mechanikus fogamzásgátló módszert alkalmazzon addig, amíg a fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettákat megszakítás nélkül 7 napig nem szedi. Ha azonban a közöset már megtörtént, akkor a kombinált orális fogamzásgátló szedésének aktuális elkezdése előtt a terhességet ki kell zárni, vagy a nőnek meg kell várnia az első menstruációs vérzését.

A szoptató nőkre vonatkozóan lásd a 4.6 pontot.

### Teendők tabletták kihagyása esetén

Az alábbi tanács csak a fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták kihagyására vonatkozik:

Ha a nő bármelyik, hatóanyagot tartalmazó tablettát bevételeivel kevesebb mint 24 órát késik, akkor a teherbeeséssel szembeni védelem nem csökken. A nőnek a tablettát azonnal be kell vennie, amint eszébe jut, és a további tablettákat a szokott időben kell bevennie.

Ha a nő bármelyik, hatóanyagot tartalmazó tablettát bevételeivel 24 órát vagy annál többet késik, akkor a teherbeeséssel szembeni védelem csökkenhet. A kihagyott tabletták esetén szükséges teendőket a következő két, alapvető szabály határozhatja meg:

- a hypothalamus-hypophysis-ovarium-tengely adekvát szuppressziójának eléréséhez a „fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták” 7 napig tartó, megszakítás nélküli szedése szükséges.
- minél több „fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát” maradt ki, és minél közelebb vannak a kihagyott tabletták a 4 sárga placebotablettához, annál nagyobb a terhesség kockázata.

#### *1-7. nap*

A nőnek be kell vennie az utolsó, kihagyott fehér tablettát, amint eszébe jut, még akkor is, ha ez azt jelenti, hogy egyszerre kell két tablettát bevennie. A tabletták szedését ezután az általa megszokott időben folytatja. Emellett egy mechanikus fogamzásgátló módszert, pl. kondomot kell alkalmazni a fehér tablettát 7 napon át történő folyamatos szedésének befejezéséig. Ha a megelőző 7 napban közösülés történt, akkor a terhesség lehetőségét figyelembe kell venni.

#### *8-17. nap*

A nőnek be kell vennie az utolsó kihagyott fehér tablettát, amint eszébe jut, még akkor is, ha ez azt jelenti, hogy egyszerre kell két tablettát bevennie. A tabletták szedését ezután a megszokott időben folytatja. Amennyiben a nő a tablettát bevételeének első alkalommal történt elfelejtését megelőző 7 nap során megfelelően szedte a tablettáit, akkor nincs szükség kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazására. Ha azonban több mint egy tablettát felejtett el bevenni, a nőnek a fehér tablettát 7 napon át történő folyamatos szedésének befejezéséig kiegészítő fogamzásgátlás alkalmazását kell javasolni.

#### *18-24. nap*

A közlő sárga placebotablettás fázis miatt a megbízhatóság csökkenésének kockázata fenyeget. A tablettabevétel adagolási rendjének megváltoztatásával azonban a teherbeeséssel szembeni védelem csökkenése még megakadályozható. A következő két lehetőség bármelyikét betartva nincs szükség kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazására, feltéve, ha a nő a tablettabevétel első elfelejtését megelőző 7 nap során megfelelően szedte a tablettáit. Ha viszont ez nem így történt, akkor az alábbi két javaslat közül az elsőt kell követnie, és kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a következő 7 nap során is.

1. A nőnek be kell vennie az utolsó, kihagyott tablettát, amint eszébe jut, még akkor is, ha ez azt jelenti, hogy egyszerre kell két tablettát bevennie. A tabletták szedését ezután az általa megszokott időben folytathatja mindaddig, ameddig a hatóanyagot tartalmazó tablettákat fel nem használta. Az utolsó sorból a 4 placebotablettát ki kell dobni. Haladéktalanul el kell kezdeni a következő buborékcsomagolásban lévő tabletták szedését. Nem valószínű, hogy a második buborékcsomagolás hatóanyagot tartalmazó tablettáinak befejezéséig a nőnek megvonásos vérzése fog jelentkezni, de a tabletták szedésének napjain előfordulhat pecsételő, illetve áttöréses vérzés.
2. A nőnek az is tanácsolható, hogy hagyja abba a megkezdett csomagolás hatóanyagot tartalmazó tablettáinak szedését. Szedje maximum 3 napon keresztül az utolsó sorban található placebotablettákat úgy, hogy a placebotabletták és a kihagyott, hatóanyagot tartalmazó fehér tabletták száma összesen ne legyen több mint 4 tablettát, majd ezt követően folytassa a következő buborékcsomagolással.

Amennyiben a nő elfelejtett bevenni tablettákat és ezt követően nem jelentkezett megvonásos vérzés a placebotabletták szedése alatt, akkor a terhesség lehetőségét figyelembe kell venni.

Kérjük, jegyezze meg: ha a nő nem biztos a kihagyott tabletták számában és színében, a követendő tanács az, hogy alkalmazzon mechanikus fogamzásgátló módszert a fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát 7 napon át történő folyamatos szedésének befejezéséig.

Az alábbi tanács csak arra az esetre vonatkozik, ha a sárga placebotabletta került kihagyásra: A fogamzásgátló hatás nem csökkent. A buborékcsomagolás utolsó (4.) sorában lévő sárga tabletták figyelmen kívül is hagyhatók. Ebben az esetben azonban a placebotablettás fázis véletlen meghosszabbításának elkerülése érdekében a kihagyott tablettákat ki kell dobni.

#### Emésztőrendszeri zavarok esetén adandó tanácsok

Előfordulhat, hogy súlyos gastrointestinalis panaszok (pl. hányás és hasmenés) esetén a hatóanyag felszívódása nem teljes, és kiegészítő fogamzásgátló intézkedéseket kell tenni.

Ha a hányás a fehér tablettá bevitelétől számított 3-4 órán belül jelentkezik, a tablettát kihagyott tablettának kell tekinteni, és egy új tablettát kell bevenni, amint lehet. Az új tablettát, ha lehetséges, a szokásos tablettaszedési időt követő 24 órán belül kell bevenni. A következő tablettát majd a szokásos időben kell bevenni. Ha 24 óra vagy annál több telt el az utolsó tablettá bevétele óta, akkor a kihagyott tablettákra vonatkozó tanács a 4.2 pont „Teendők tabletták kihagyása esetén” című részének tanácsai az érvényesek. Ha a nő nem kíván a szokott tablettaszedési rendet változtatni, akkor a pótláshoz egy másik csomagolásból kell kivennie a fehér tablettá(ka)t.

#### Hogyan kell megváltoztatni a menstruáció idejét vagy hogyan kell késleltetni a menstruációt

A menstruáció késleltetéséhez a nőnek egy másik buborékcsomagolásból tovább kell szednie a Zoely tablettákat anélkül, hogy a jelenlegi csomagolásban lévő sárga placebotablettákat bevenné. A ciklus a második csomagolásban lévő fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták elfogyásáig a kívánt mértékben meghosszabbítható. Később, a második csomagban lévő sárga placebotabletták beszedése után folytatható a Zoely szabályos szedése. A ciklus meghosszabbítása alatt a nő áttöréssel vagy pecsételő vérzést észlelhet.

A menstruációs vérzésnek az aktuális, szokott rendhez képest a hét egy másik napjára történő eltolásához a nőnek az tanácsolható, hogy – maximum 4 nappal – rövidítse le a következő, sárga placebotabletták szedéséből álló időszakot. Minél rövidebb ez az időköz, annál nagyobb annak az esélye, hogy nem lesz megvonásos vérzése, és a következő csomag gyógyszer szedése alatt áttöréssel vagy pecsételő vérzést észlelhet (a menstruációs vérzés késleltetéséhez hasonlóan).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A kombinált hormonális fogamzásgátlókat (CHC-kat) a következő állapotok esetén tilos alkalmazni. Amennyiben ezen állapotok bármelyike először jelentkezik a Zoely alkalmazása alatt, akkor a gyógyszer szedését azonnal abba kell hagyni.

- Meglévő vénás thromboembolia (VTE) vagy annak kockázata esetén
  - Vénás thromboembolia – jelenlegi VTE (antikoaguláns mellett) vagy az anamnesisben szereplő (pl. mélyvénás thrombosis [MVT] vagy tüdőembólia [TE]).
  - Ismert örökletes vagy szerzett hajlam a vénás thromboemboliára, mint az aktivált protein C- (APC) rezisztencia (beleértve az V. véralvadási faktor Leiden-mutációját), antithrombin-III-hiány, protein C-hiány, protein S-hiány.
  - Tartós immobilizációval járó nagyobb műtét (lásd 4.4 pont).
  - A vénás thromboembolia magas kockázata több kockázati tényező megléte miatt (lásd 4.4 pont).
- Meglévő artériás thromboembolia (ATE) vagy annak kockázata
  - Artériás thromboembolia – jelenlegi ATE, vagy ATE az anamnesisben (pl. myocardialis infarctus), vagy prodromalis állapot (pl. angina pectoris).
  - Cerebrovascularis betegség – jelenlegi stroke, stroke előfordulása az anamnesisben, vagy prodromalis állapot (pl. tranziens ischaemiás attack [TIA]).
  - Ismert örökletes vagy szerzett hajlam az artériás thromboemboliára, mint a hyperhomocysteinaemia és antiphospholipid-antitestek (anticardiolipin-antitestek, lupus antikoaguláns).
  - Focalis neurológiai tünetekkel kísért migrén az anamnesisben.

- Az artériás thromboembolia magas kockázata több kockázati tényező (lásd 4.4 pont), vagy egy súlyos kockázati tényező megléte miatt, mint:
  - vascularis tünetekkel kísért diabetes mellitus
  - súlyos hypertonia
  - súlyos dyslipoproteinaemia.
- Pancreatitis vagy az anamnesisben szereplő pancreatitis, ha az súlyos hypertriglyceridaemiával járt.
- Súlyos májbetegség kialakulása vagy annak előfordulása az anamnesisben, amíg a májfunkciós értékek nem normalizálódnak.
- Májdaganatok (benignus vagy malignus) kialakulása vagy annak előfordulása az anamnesisben.
- Kimutatott vagy feltételezett, nemihormonfüggő malignitás (pl. a nemi szervek vagy az emlő daganata).
- Meningeoma vagy a kórtörténetben szereplő meningeoma.
- Diagnosztizálatlan vaginalis vérzés.
- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Figyelmeztetések

Ha az alább említett állapotok vagy kockázati tényezők bármelyike fennáll, akkor a Zoely alkalmazhatóságát meg kell beszélni a nővel.

Ezen állapotok vagy kockázati tényezők bármelyikének súlyosbodása, vagy első megjelenése esetén a nőnek azt kell tanácsolni, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, hogy az orvos eldöntse, abba kell-e hagyni a Zoely alkalmazását. Az alábbiakban bemutatott összes adat az etinilösztradiol-tartalmú, kombinált hormonális fogamzásgátlókkal (CHC-kkal) kapcsolatban szerzett epidemiológiai adatokon alapul és a Zoely alkalmazására is érvényes.

##### A vénás thromboembolia (VTE) kockázata

- Bármilyen kombinált hormonális fogamzásgátló (CHC) alkalmazása a nem alkalmazáshoz képest növeli a vénás thromboembolia (VTE) kockázatát. **A levonorgesztrelt, norgesztimátot vagy noretiszteront tartalmazó készítmények alkalmazása jár a legalacsonyabb VTE-kockázattal. A Zoely esetében a VTE kockázata azonos tartományban lehet, mint amint a levonorgesztrelt tartalmazó CHC-k esetében megfigyeltek. A VTE legalacsonyabb kockázatával járó készítménytől eltérő bármely más készítmény alkalmazásával kapcsolatos döntést csak a nővel történt megbeszélést követően szabad meghozni, így gondoskodva arról, hogy a nő megértette az adott CHC alkalmazásával járó VTE kockázatát, továbbá azt, hogy az aktuális kockázati tényezői miképpen befolyásolják ezt a kockázatot, illetve, hogy az ő VTE-kockázata a legelső alkalmazás első évében a legmagasabb. Arra is van némi bizonyíték, hogy a kockázat emelkedik, ha a kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazását 4 hétig vagy tovább tartó szünet után újratekzik.**
- Azoknál a nőknél, akik nem alkalmaznak kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC-t) és nem terhesek, 10 000-ből körülbelül 2-nél alakul ki vénás thromboembolia (VTE) egy év alatt. Azonban bármely nőnél, a kockázat egyénileg sokkal magasabb lehet a nő már fennálló kockázati tényezőitől függően (lásd alább).
- Epidemiológiai vizsgálatok alacsony dóziszú (< 50 mikrogramm etinilösztradiolt tartalmazó) kombinált hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél úgy találták, hogy 10 000 nőből 6-12-nél alakul ki vénás thromboembolia (VTE) egy év alatt.
- Becslések szerint 10 000, levonorgesztrelt tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nő közül körülbelül 6 nőnél<sup>1</sup> alakul ki a vénás thromboembolia (VTE) egy év alatt.

<sup>1</sup> A levonorgesztrelt tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlók (CHC-k) relatív kockázatán alapuló tartomány (5-7 eset per 10 000 nő-év) középértéke alapján, szemben a nem alkalmazók megközelítőleg 2,3-3,6 esetével.

- Az éves vénás thromboemboliák (VTE-k) száma a kis dózísú kombinált hormonális fogamzásgátlók esetén alacsonyabb, mint a várt esetszám a terhesség alatt vagy a szülést követő időszakban.
- A vénás thromboembolia (VTE) az esetek 1-2%-ában halálos kimenetelű lehet.
- Rendkívül ritkán, a kombinált hormonális fogamzásgátlókat (CHC-kat) alkalmazóknál más erekben, például a máj, a mesenterium, a vese vagy a retina vénáiban vagy artériáiban kialakuló thrombosisról számoltak be.

### **A vénás thromboembolia (VTE) kockázati tényezői**

A vénás thromboembolia szövődményeinek kockázata a kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC-t) alkalmazóknál jelentősen nőhet, ha a nő további kockázati tényezőkkel rendelkezik, különösen, ha több kockázati tényező áll fenn (lásd a táblázatot).

A Zoely ellenjavallt, ha egy nőnek több kockázati tényezője van, amelyek a nőt a vénás thromboembolia (VTE) magas kockázatának teszik ki (lásd 4.3 pont). Ha egy nőnek több mint egy kockázati tényezője van, lehetséges, hogy a kockázat növekedése nagyobb, mint az egyes tényezők kockázatának összege – ebben az esetben a nő teljes vénás thromboembolia- (VTE-) kockázatát kell figyelembe venni. Ha az előnyök és kockázatok arányát negatívnak ítélik meg, a kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC-t) nem szabad felírni (lásd 4.3 pont).

### **Táblázat: A vénás thromboembolia (VTE) kockázati tényezői**

<b>Kockázati tényező</b>	<b>Megjegyzés</b>
Obesitás esetén (30 kg/m <sup>2</sup> feletti testtömegindex)	A kockázat jelentősen nő, ahogy a BMI emelkedik.  Különösen fontos figyelembe venni akkor, ha egyéb kockázati tényezők is jelen vannak.
Elhúzódó immobilizáció, nagyobb műtéti beavatkozás, bármilyen alsó végtagi vagy medenceműtét, idegsebészeti, vagy nagyobb trauma  Megjegyzés: átmeneti immobilizáció, beleértve a 4 óránál hosszabb repülőutat is, a vénás thromboembolia (VTE) kockázati tényezője lehet, különösen az egyéb kockázati tényezőkkel rendelkező nőknél.	Ezekben az esetekben célszerű a tabletták szedését abbahagyni (elektív műtét esetében legalább 4 héttel korábban) és azt nem folytatni a teljes remobilizáció után két hétig. A fogamzásgátlás más módszerét kell alkalmazni a nem kívánt terhesség elkerülésére.  Az antithromboticus kezelést meg kell fontolni, ha a Zoely szedését előzőleg nem függesztették fel.
Pozitív családi anamnézis (egy testvérnél vagy szülőnél, különösen viszonylag fiatal korban, pl. 50 éves kor előtt valaha is előfordult vénás thromboembolia)	Ha gyanítható az örökletes hajlam, a nőnek ki kell kérnie a szakorvos tanácsát, mielőtt bármilyen kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazásáról dönt.
A vénás thromboemboliával (VTE) kapcsolatos egyéb egészségi állapotok	Rák, szisztémás lupus erythematosus, haemolyticus uraemiás szindróma, krónikus gyulladásgátlós bélbetegség (Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa) és sarlósejtes betegség
Növekvő életkor	Különösen 35 éves kor felett

- Nincs egyetértés a varicositások és a felületes thrombophlebitis lehetséges szerepét illetően a vénás thrombosis kialakulásában vagy progressziójában.
- Figyelembe kell venni a thromboembolia megnövekedett kockázatát a terhesség alatt és különösképpen a szülést követő 6 hetes időszakban (az erre vonatkozó információkat lásd a 4.6 pontban – „Terhesség és szoptatás”).

### **A vénás thromboembolia (VTE) tünetei (mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolia)**

Tünetek esetén a nőknek azt kell tanácsolni, hogy kérjenek sürgős orvosi segítséget és tájékoztassák az egészségügyi szakszemélyzetet, hogy kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC-t) szednek.

A mélyvénás thrombosis (MVT) tünetei lehetnek:

- a láb és/vagy a lábfej egyoldali duzzanata, vagy egy véna mentén lévő duzzanat a lábon;
- fájdalom vagy érzékenység a lábban, ami csak állás vagy séta során érezhető;
- az érintett láb fokozott melegsége; a bőr vörös vagy elszíneződött a lábon.

A tüdőembólia (TE) tünetei lehetnek:

- hirtelen fellépő megmagyarázhatatlan légszomj vagy szapora légzés;
- hirtelen köhögés, amelyhez haemoptoe kapcsolódhat;
- éles mellkasi fájdalom;
- súlyos szédülés vagy szédülés;
- gyors vagy szabálytalan szívverés.

Ezek közül a tünetek közül (pl. „légszomj”, „köhögés”) van néhány nem specifikus, amelyek helytelenül, sokkal általánosabb vagy kevésbé súlyos esetek (pl. légúti fertőzések) tüneteiként értelmezhetők.

Az elzáródás egyéb jelei lehetnek: hirtelen fájdalom, duzzanat és egy végtag enyhe kék elszíneződése.

Ha az elzáródás a szemben lép fel, a tünetek a fájdalommentes homályos látástól a látás elvesztéséig terjedhetnek. A látásvesztés néha szinte azonnal bekövetkezik.

### **Az artériás thromboembolia (ATE) kockázata**

Epidemiológiai vizsgálatok összefüggést találtak a kombinált hormonális fogamzásgátlók (CHC-k) alkalmazása és az artériás thromboembolia (myocardialis infarctus) vagy cerebrovascularis történések (pl. tranzienst ischaemiás attack, stroke) kockázatának növekedése között. Az artériás thromboemboliás események halálos kimenetelűek lehetnek.

### **Az artériás thromboembolia (ATE) kockázati tényezői**

Az artériás thromboemboliás szövődmények, vagy a cerebrovascularis történések kockázata nő a kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC-t) alkalmazó, kockázati tényezőkkel (lásd táblázat) rendelkező nőknél. A Zoely ellenjavallt, ha egy nő az artériás thromboembolia (ATE) egy súlyos, vagy több kockázati tényezőjével rendelkezik, ami a nőt az artériás thrombosis tekintetében magas kockázatnak teszi ki (lásd 4.3 pont). Ha egy nő több mint egy kockázati tényezővel rendelkezik, lehetséges, hogy a kockázat növekedése nagyobb, mint az egyes tényezők kockázatának összege – ebben az esetben a nő összkockázatát kell figyelembe venni. Ha az előnyök és kockázatok arányát negatívnak tartják, a kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC-t) nem szabad felírni (lásd 4.3 pont).

#### **Táblázat: Az artériás thromboembolia (ATE) kockázati tényezői**

<b>Kockázati tényező</b>	<b>Megjegyzés</b>
Növekvő életkor	Különösen 35 éves kor felett
Dohányzás	A nőknek azt kell tanácsolni, hogy ne dohányozzanak, ha kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC-t) szeretnének alkalmazni. A 35 évesnél idősebb nőknek, akik folytatják a dohányzást, kifejezetten tanácsolni kell, hogy egy másik fogamzásgátló módszert alkalmazzanak.
Hypertonia	



<b>Kockázati tényező</b>	<b>Megjegyzés</b>
Obesitas (30 kg/m <sup>2</sup> feletti testtömegindex).	A kockázat jelentősen nő, ahogy a BMI emelkedik.  Különösen fontos figyelembe venni, ha a nőnek egyéb kockázati tényezői is vannak.
Pozitív családi anamnézis (egy testvérnél vagy szülőnél, különösen viszonylag fiatal korban, pl. 50 éves kor előtt, valaha előfordult vénás thromboembolia)	Ha gyanítható az örökletes hajlam, a nőnek ki kell kérnie a szakorvos tanácsát, mielőtt bármilyen kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazásáról dönt.
Migrén	A migrén gyakoriságának, vagy súlyosságának növekedése a kombinált hormonális fogamzásgátló (CHC) alkalmazása alatt (ami egy cerebrovascularis esemény előjele lehet) indokolhatja az alkalmazás azonnali felfüggesztését.
A nemkívánatos érbetegségekkel kapcsolatos egyéb egészségi állapotok	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinaemia, valvularis szívbetegség és pitvar-fibrillatio, dyslipoproteinaemia és szisztémás lupus erythematosus

### **Az artériás thromboembolia (ATE) tünetei**

Tünetek esetén a nőknek azt kell tanácsolni, hogy kérjenek sürgős orvosi segítséget és tájékoztassák az egészségügyi szakszemélyzetet, hogy kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC-t) szednek.

A cerebrovascularis történések tünetei lehetnek:

- az arc, a kar, vagy a láb hirtelen zsibbadása vagy gyengesége, főként a test egyik oldalán;
- hirtelen járászavar, szédülés, az egyensúly, vagy koordináció elvesztése;
- hirtelen zavar, zavaros beszéd, vagy megértés;
- hirtelen zavar a látásban – egyik, vagy mindkét szemnél;
- hirtelen fellépő, súlyos vagy elhúzódó fejfájás, aminek az oka nem ismert;
- eszméletvesztés vagy ájulás, rohammal vagy a nélkül.

Az átmeneti tünetek tranziens ischaemiás attack (TIA) eseményére utalnak.

A myocardialis infarctus (MI) tünetei lehetnek:

- fájdalom, kellemetlen érzés, nyomás, nehézség, szorító vagy teltségérzés a mellkasban, a karban, vagy a szegycsont alatt;
- a hátba, állkapocsba, torokba, karba, gyomorba sugárzó kellemetlen érzés;
- teltségérzés, emésztési zavarra utaló érzés vagy fulladásérzés;
- izzadás, hányinger, hányás, szédülés;
- rendkívüli gyengeség, szorongás vagy légszomj;
- gyors, vagy szabálytalan szívverés.

### **Tumorok**

- Epidemiológiai vizsgálatokban a cervix carcinoma fokozott kockázatáról számoltak be a kombinált orális fogamzásgátlókat (COC-kat) hosszú távon (> 5 év) alkalmazóknál, de folyik a vita arról, hogy ezt milyen mértékben befolyásolja a szexuális magatartás és az egyéb tényezők, pl. a humán papillomavírus (HPV) hatása. A Zoely-t alkalmazók esetén nem állnak rendelkezésre a cervix carcinoma kockázatára vonatkozó epidemiológiai adatok.
- A nagyobb dózist tartalmazó (50 mikrogramm etinilösztadiol) kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazásával az endometrium- és ovarium carcinoma kockázata csökken. Az, hogy ez a 17-béta-ösztadiolt tartalmazó kombinált orális fogamzásgátlókra (COC-kra) is érvényes-e, még megerősítésre vár.

- 54 epidemiológiai vizsgálat metaanalízise arról számolt be, hogy a jelenleg kombinált orális fogamzásgátlókat (COC-kat) alkalmazó nőknél kis mértékben magasabb az emlőrák diagnosztizálásának relatív kockázata (RR = 1,24). A magasabb kockázat a kombinált orális fogamzásgátló alkalmazásának abbahagyása utáni 10 év alatt fokozatosan megszűnik. Mivel az emlőrák ritka a 40 évnél fiatalabb nőknél, a jelenleg és nemrégiben kombinált orális fogamzásgátlókat (COC-kat) alkalmazók körében nagyobb számban diagnosztizált emlőrák kockázata az emlőrák összesített kockázatahoz képest alacsonynak számít. A kombinált orális fogamzásgátlókat életükben valaha is alkalmazók körében diagnosztizált emlőrák általában klinikailag kevésbé előrehaladott, mint a kombinált orális fogamzásgátlókat soha nem alkalmazók körében. A fokozott kockázat megfigyelt tendenciája az emlőrák – kombinált orális fogamzásgátlókat (COC-kat) alkalmazóknál történő – korábbi diagnosztizálásának, a kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) biológiai hatásainak vagy a kettőnek együttes következménye lehet.
- A kombinált orális fogamzásgátlókat (COC-kat) alkalmazóknál ritka esetekben benignus májdaganatokról és még ritkábban malignus májdaganatokról számoltak be. Elszigetelt esetekben ezek a daganatok életveszélyes intraabdominalis vérzésekhez vezettek. Ezért a differenciáldiagnózis során májtumorra kell gondolni, ha egy kombinált orális fogamzásgátlót (COC-t) szedő nőnél erős, a has felső részén észlelt fájdalom, illetve májmegnagyobbodásra vagy intraabdominalis vérzésre utaló jelek jelentkeznek.

### Meningeoma

A nomegesztrol-acetát alkalmazásával kapcsolatban meningeoma (egyszeres vagy többszörös) előfordulásáról számoltak be, különösen nagy dózisban és hosszabb ideig (több évig) tartó alkalmazás esetén. A betegeket a klinikai gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell a meningeoma jelei és tünetei tekintetében. Ha a betegnél meningeomát diagnosztizálnak, elővigyázatosságból minden nomegesztrol-acetát-tartalmú kezelést le kell állítani.

Van néhány bizonyíték arra, hogy a meningeoma kockázata csökkenhet a nomegesztrol-acetát-kezelés abbahagyása után.

### Hepatitis C

- A klinikai vizsgálatokban, amikor a hepatitis C-vírus (HCV) kezelésére az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációs terápiát dazabuvirral együtt vagy a nélkül adták, jelentősen gyakoribb volt a normálérték felső határánál (ULN) 5-ször nagyobb GPT- (ALAT) szint-emelkedés az etinilösztradiol-tartalmú gyógyszereket, mint például kombinált hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél. Ezenkívül a glekaprevir/pibrentaszvirral kezelt betegek körében is GPT- (ALAT) szint-emelkedést figyeltek meg azon nőknél, akik etinilösztradiolt tartalmazó gyógyszert – pl. kombinált hormonális fogamzásgátlót – szedtek. Az etinilösztradioltól eltérő ösztrogént, például ösztradiolt tartalmazó gyógyszereket alkalmazó nőknél a GPT- (ALAT) szint-emelkedés mértéke hasonló volt, mint az ösztrogéneket nem kapóknál. Azonban az ezeket az egyéb ösztrogéneket szedő nők korlátozott száma miatt körültekintően kell eljárni a (dazabuvirral vagy a nélkül alkalmazott) ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációs terápia és a Zoely együttes adásakor, és ugyanez érvényes a glekaprevir/pibrentaszvir-kezeléssel egyidejűleg történő alkalmazásra is. Lásd 4.5 pont.

### Egyéb állapotok

- A kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazásakor fokozott lehet a pancreatitis kockázata a hypertriglyceridaemiás nőknél, vagy akiknek a családi anamnesisében szerepel ez a betegség.
- Habár sok kombinált orális fogamzásgátlót (COC-t) szedő nőnél a vérnyomás enyhe emelkedéséről számoltak be, a klinikailag jelentős emelkedés ritka. A kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazása és a klinikai hypertonia közötti összefüggést nem igazolták. Ha egy kombinált orális fogamzásgátló (COC) alkalmazása alatt azonban tartós, klinikailag jelentős hypertonia alakul ki, a tabletták szedésének felfüggesztése és a magas vérnyomás kezelése az orvos döntésén múlik. Ahol azt megfelelően találják, a kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazása újra elkezdhető, ha az antihypertensív terápiával normális vérnyomásértékeket sikerült elérni.

- Az alábbi állapotok előfordulásáról vagy rosszabbodásáról számoltak be, mind a terhességgel, mind a kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazásával kapcsolatban, de a kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazásával való kapcsolat bizonyítása nem meggyőző: cholestasis okozta icterus és/vagy pruritus; epekőképződés; porphyria; szisztémás lupus erythematosus; haemolyticus uraemiás szindróma; Sydenham-féle chorea; herpes gestationis; otosclerosis okozta halláscsökkenés.
- Az exogén ösztrogének örökletes, illetve nem örökletes (szerzett) angioedema tüneteinek kialakulását vagy a meglévő tüneteinek exacerbációját okozhatják.
- A májműködés akut vagy krónikus zavarai mindaddig szükségessé tehetik a kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazásának felfüggesztését, amíg a májműködés markerei nem normalizálódnak. Az először a terhesség vagy nemi hormonok korábbi alkalmazása alatt jelentkező cholestaticus icterus visszatérése szükségessé teheti a kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazásának abbahagyását.
- Bár a kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) hatással lehetnek a perifériás inzulinrezisztenciára és a glükóztoleranciára, nincs arra utaló bizonyíték, hogy az alacsony dózisu (< 0,05 mg etinilösztadiolt tartalmazó) kombinált orális fogamzásgátlót (COC-t) alkalmazó cukorbetegknél meg kellene változtatni a kezelési rendet. Mindazonáltal a cukorbeteg nőket a kombinált orális fogamzásgátló (COC) szedése alatt gondosan ellenőrizni kell, különösképpen a szedés első hónapjai alatt.
- A kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazása Crohn-betegséggel, colitis ulcerosával és a depresszió súlyosbodásával társult.
- Esetenként chloasma léphet fel, különösen olyan nőknél, akiknek az anamnesisében chloasma gravidarum szerepel. A chloasmára hajlamos nőknek a kombinált orális fogamzásgátló (COC) szedésének ideje alatt kerülniük kell a napfényt vagy az ultraibolya sugárzást.
- A depresszív hangulat és a depresszió a hormonális fogamzásgátló alkalmazásának közismert, nemkívánatos hatásai (lásd 4.8 pont). A depresszió súlyos is lehet, és a szuicid viselkedés és az öngyilkosság szempontjából jól ismert kockázati tényezőt jelent. A nőknek tanácsolni kell, hogy hangulatváltozások és depresszív, akár közvetlenül a kezelés megkezdését követően jelentkező tünetek esetén vegyék fel a kapcsolatot kezelőorvosukkal.

### **Orvosi vizsgálat/konzultáció**

A Zoely alkalmazásának megkezdése vagy újakezdése előtt fel kell venni a teljes kórtörténetet (beleértve a családi kórtörténetet), és a terhességet ki kell zárni. A vérnyomást meg kell mérni és fizikális vizsgálatot kell végezni az ellenjavallatok (lásd 4.3 pont) és figyelmeztetések (lásd 4.4 pont) alapján. Fontos felhívni a nő figyelmét a vénás és artériás thrombosisra vonatkozó információkra, beleértve a Zoely kockázatát más kombinált hormonális fogamzásgátlókhöz (CHC-khoz) képest, a vénás (VTE) és az artériás thromboembolia (ATE) tüneteit, az ismert kockázati tényezőket és azt, hogy mi a teendő a gyanított thrombosis esetén.

A nőt utasítani kell arra, hogy figyelmesen olvassa el a betegájékoztatót és tartsa magát az adott tanácsokhoz. A vizsgálatok gyakoriságát és jellegét a bevált gyakorlati irányelvekre kell alapozni és azokat egyénre szabottan kell végezni.

A nőt tájékoztatni kell, hogy a hormonális fogamzásgátlók nem nyújtanak védelmet sem a humán immundeficiencia vírus (HIV)-fertőzéssel (ami szerzett immunhiányos tünetcsoportot [AIDS] okozhat), sem más szexuális úton terjedő betegségekkel szemben.

### **Csökkent hatásosság**

A kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) hatásossága csökkenhet pl. a tabletták kihagyása (lásd 4.2 pont), a hatóanyagot tartalmazó tableta szedése közben kialakuló emésztőrendszeri zavarok (lásd 4.2 pont) vagy egyéb, a nomenesztrol-acetát és/vagy az ösztadiol plazmakoncentrációját csökkentő gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont) esetén.

### **Hatása a menstruációs ciklusra**

Minden kombinált orális fogamzásgátló (COC) esetén előfordulhat rendellenes vérzés (pecsételő vagy áttöréses vérzés), különösen az alkalmazás első hónapjai során. Ezért minden, rendellenes vérzésre vonatkozó értékelésnek csak egy kb. 3 ciklusból álló adaptációs időszak után van értelme. Az ez után

az adaptációs periódus után cikluson belüli vérzést észlelő, Zoely-t alkalmazó nők százalékaránya 15-20% közé esett.

Ha a rendellenes vérzés folytatódik vagy szabályos, korábbi ciklusok után jelentkeznek, akkor nem hormonális okokra kell gondolni, és a malignitás vagy a terhesség kizárása érdekében megfelelő diagnosztikus lépések indokoltak. Ezek közé tartozhat a küret is.

A Zoely-t alkalmazó nőknél a megvonásos vérzés időtartama átlagosan 3-4 nap. A Zoely-t alkalmazóknál is kimaradhat a megvonásos vérzés, annak ellenére, hogy nem terhesek. Klinikai vizsgálatok alatt a megvonásos vérzés 1-12 cikluson keresztül történő kimaradása 18%-32% közé esett. Ilyen esetekben a megvonásos vérzés kimaradása nem járt a következő ciklus alatt az áttörésszerű vérzés/pecsételések gyakoribb előfordulásával. A nők 4,6%-ának nem volt megvonásos vérzése az alkalmazás első három ciklusában, és ebben az alcsoportban a megvonásos vérzés kimaradásának előfordulása az alkalmazás későbbi ciklusaiban magasabb volt, és a nők 76%-87%-át érintette. A nők 28%-a legalább egyszer tapasztalta a megvonásos vérzés kimaradását a 2., 3. és 4. ciklus során, ami együtt járt a megvonásos vérzés kimaradásának gyakoribb előfordulásával az alkalmazás későbbi ciklusaiban, ami 51%-62% közé esett.

Ha a megvonásos vérzés kimarad, és a Zoely-t a 4.2 pontban leírt előírásoknak megfelelően szedték, akkor nem valószínű, hogy a nő terhes. Azonban a Zoely alkalmazásának folytatása előtt ki kell zárni a terhességet, ha a Zoely-t nem az utasításoknak megfelelően szedték, vagy ha két, egymást követő megvonásos vérzés is kimarad.

#### Gyermekek és serdülők

Nem ismert, hogy a Zoely ösztadiol-mennyisége elegendő-e a megfelelő ösztadiol-szint fenntartásához serdülőknél, különösen a csonttömeg növeléséhez (lásd 5.2 pont).

#### Laboratóriumi vizsgálatok

A fogamzásgátló szteroidok alkalmazása befolyásolhatja bizonyos laboratóriumi vizsgálatok eredményeit, köztük a máj-, a pajzsmirigy-, a mellékvese- és a vesefunkció biokémiai paramétereit, a (szállító) fehérjék plazmaszintjét, pl. a kortikoszteroid-kötő globulinét és a lipid/lipoprotein frakciókat, a szénhidrát-anyagcsere paramétereit és a véralvadás és a fibrinolysis paramétereit. Az eltérések általában a laboratóriumi normálértékeken belül maradnak.

#### Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Interakciók

Figyelmeztetés: Az esetleges interakciók azonosítása érdekében az együttesen alkalmazott gyógyszerek rendelésére vonatkozó előírásokat figyelembe kell venni!

#### Más gyógyszerek hatása a Zoely-re

Az orális fogamzásgátlók és az enziminduktor gyógyszerek közötti kölcsönhatások áttörésszerű vérzéshez és/vagy a fogamzásgátló hatás elmaradásához is vezethetnek.

Hepaticus metabolizmus: Előfordulhatnak interakciók a CYP450-enzimeket indukáló hatóanyagokkal, amelyek a nemi hormonok csökkent koncentrációját és a kombinált orális fogamzásgátlók, köztük a Zoely, csökkent hatásosságát eredményezik. Ezek a hatóanyagok főként antikonvulzív gyógyszerekben (pl. karbamazepin, topimarát, fenitoin, fenobarbitál, primidon, oxkarbazepin, felbamát); fertőzés elleni gyógyszerekben (pl. rifampicin, rifabutin, grizeofulvin); valamint a közönséges orbáncfűnél (*Hypericum perforatum*-nál), a bozentánnál és a HIV vagy a hepatitis C-vírus (HCV) proteáz-inhibitoraiban (pl. ritonavir, boceprevir, telaprevir) és a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokban (pl. efavirenz) fordulnak elő.

Néhány napos kezelés után enzimindukció jelentkezhethet. A maximális enzimindukció általában néhány héten belül figyelhető meg. A gyógyszeres kezelés leállítását követően az enzimindukció körülbelül 28 napig tarthat.

Enziminduktor együttes alkalmazása alatt, majd a kezelés abbahagyása után még 28 napig mechanikus fogamzásgátló módszert is kell alkalmazni. A májenziminduktor-hatóanyagokkal végzett hosszantartó kezelés esetén más fogamzásgátló módszer alkalmazását kell mérlegelni.

Ha a gyógyszerek együttes alkalmazása tovább tart, mint ameddig az aktuális buborécsomagolásban levő, hatóanyagot tartalmazó tabletták elegendőek, a szokásos placebotablettás időszakot kihagyva, azonnal el kell kezdeni a következő buborécsomagolás tartalmának szedését.

Együttesen alkalmazott erős (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin) vagy közepesen erős (pl. flukonazol, diltiazem, eritromicin) CYP3A4-gátlók növelhetik az ösztrogének vagy progesztogének szérumkoncentrációit.

A Zoely-vel nem végeztek interakciós vizsgálatokat, de a menopauza után lévő nőknél sorrendben két vizsgálatot folytattak a rifampicinnel, illetve a ketokonazzal és egy nagyobb dózist tartalmazó nomegesztrol-acetát - ösztradiol kombinációval (nomegesztrol-acetát 3,75 mg + 1,5 mg ösztradiol). A rifampicin egyidejű alkalmazása a nomegesztrol-acetát  $AUC_{0-\infty}$ -jét 95%-kal csökkenti, és az ösztradiol  $AUC_{0-t_{last}}$ -jét 25%-kal növeli. Ketokonazol (egyszeri, 200 mg-os adag) egyidejű alkalmazása nem változtatja meg az ösztradiol metabolizmusát, miközben a nomegesztrol-acetát-csúcskoncentráció (85%) és az  $AUC_{0-\infty}$  (115%) növekedését észlelték, melynek nem volt klinikai jelentősége. Fogamzóképes nőknél hasonló eredmények várhatók.

#### A Zoely hatása más gyógyszerekre

Az etinilösztadiol-tartalmú fogamzásgátlók körülbelül 50%-kal csökkenthetik a lamotrigin koncentrációját. Körültekintően kell eljárni, különösen – akár ösztradiolt tartalmazó – kombinált fogamzásgátló bevezetésekor, egy jól beállított lamotrigin-kezelésben részesülő nő esetében.

#### Egyéb kölcsönhatások

A klinikai vizsgálatokban, amikor a HCV gyógyszeres kezelésére az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációs terápiát dazabuvirral együtt vagy a nélkül adták, jelentősen gyakoribb volt a normálérték felső határánál (ULN) 5-ször nagyobb GPT- (ALAT) szint-emelkedés az etinilösztadiol-tartalmú gyógyszereket, mint például kombinált hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél. Az etinilösztadioltól eltérő ösztrogént, például ösztradiolt tartalmazó gyógyszereket alkalmazó nőknél a GPT- (ALAT) szint-emelkedés mértéke hasonló volt, mint az ösztrogéneket nem kapóknál. Azonban az ezeket az egyéb ösztrogéneket szedő nők korlátozott száma miatt körültekintően kell eljárni a (dazabuvirral vagy a nélkül alkalmazott) ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációs terápia és a Zoely együttes adásakor, és ugyanez érvényes a glekaprevir/pibrentaszvir-kezeléssel egyidejűleg történő alkalmazásra is (lásd 4.4 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A Zoely ellenjavallt terhesség alatt.

Ha a Zoely szedése alatt terhesség alakul ki, a gyógyszer további szedését abba kell hagyni. A legtöbb epidemiológiai vizsgálat nem mutatta ki sem a születési rendellenességek megnövekedett kockázatát a terhesség előtt etinilösztadiol-tartalmú, kombinált orális fogamzásgátlókat (COC-kat) alkalmazó nők csecsemőinél, sem pedig a teratogén hatást, ha az etinilösztadiol-tartalmú kombinált orális fogamzásgátlót (COC-t) a terhesség korai szakaszában véletlenül beszedték.

A rendelkezésre álló, korlátozott számú klinikai adatok nem utalnak a Zoely magzatra/újszülöttre gyakorolt káros hatására.

Az állatkísérletek során a nomegesztrol-acetát/ösztradiol kombinációval összefüggésben reprodukzív toxicitást igazoltak (a preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményeit lásd az 5.3 pontban).

A szülést követő időszakban figyelembe kell venni a VTE megnövekedett kockázatát, amikor a Zoely alkalmazása újraindul (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Szoptatás

A fogamzásgátló szteroidok és/vagy azok metabolitjai kis mennyiségben kiválasztódhatnak a humán anyatejbe, de nincs bizonyíték arra, hogy ez káros hatással lenne a csecsemő egészségére.

A kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) hatással lehetnek a szoptatásra, mivel csökkenthetik az anyatej mennyiségét és megváltoztathatják annak összetételét. Ezért a kombinált orális fogamzásgátlók (COC-k) alkalmazása addig nem javasolt, amíg a szoptató anya teljesen el nem választotta gyermekét, és azoknak a nőknek, akik szoptatni szeretnének, egy alternatív fogamzásgátló módszert kell javasolni.

### Termékenység

A Zoely a terhesség megelőzésére javallott. A termékenység visszaállításáról szóló további információért lásd az 5.1 pontot.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Zoely nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A Zoely biztonságosságát 6, legfeljebb egy évig tartó többcentrumos klinikai vizsgálat segítségével értékelték. Összesen 3434, 18-50 éves nőt vontak be a vizsgálatokba, és 33 828 ciklust értékelték. Ezekben a klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatások az acné (15,4%) és a vérzés rendszertelensége (9,8%) voltak.

Az artériás és vénás thrombosis és thromboemboliás események, és az ezek következtében kialakuló súlyos mellékhatások emelkedett kockázatát figyelték meg kombinált hormonális fogamzásgátlókat (CHC-kat) alkalmazó nőknél. (Lásd 4.4 pont)

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Zoely-t alkalmazóknál a gyógyszer szedésével lehetségesen összefüggő, a klinikai vizsgálatok alatt vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel.

Az mellékhatások a MedRA szerinti szervrendszeri kategóriánként, és az elfogadott osztályozás alapján az alábbi gyakorisági csoportok szerint kerül felsorolásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) és ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ).

### **Táblázat: A mellékhatások felsorolása**

Szervrendszeri kategória	MedDRA terminus technicussal kifejezett mellékhatás <sup>1</sup>			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			megnövekedett étvágy, folyadékretenció	csökkent étvágy

Szervrendszeri kategória	MedDRA terminus technicussal kifejezett mellékhatás <sup>1</sup>			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Pszichiátriai kórképek		csökkent libido, depresszió / depressziós hangulat, hangulatváltozás		fokozott libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek		fejfájás, migrén		cerebrovascularis törtézés, tranziens ischaemiás attack, figyelemzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek				kontaktlencse-intolerancia / szemszárazság
Érbetegségek és tünetek			hőhullám	vénás thromboembolia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hányinger	haspuffadás	szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				cholelithiasis, cholecystitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	acne		hyperhidrosis, alopecia, pruritus, száraz bőr, seborrhoea	chloasma, hypertrichosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			a végtagok elnehezülése	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	rendellenes megvonásos vérzés	metrorrhagia, menorrhagia, emlőfájdalom, kismencedei fájdalom	hypomenorrhoea, emlőduzzanat, galactorrhoea, uterus spasmus, premenstruációs szindróma, csomó az emlőben, dyspareunia, száraz vulva és vagina	vaginalis szag, vulvovaginalis discomfort
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			ingerlékenység, oedema	éhség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		testtömeg-növekedés	emelkedett májenzimértékek	

<sup>1</sup>Az adott mellékhatást leginkább kifejező MedDRA terminus technicus került felsorolásra. A szinonimák vagy a mellékhatással összefüggő állapotok nem kerültek felsorolásra, de azokat is figyelembe kell venni.

A fent említett mellékhatásokon kívül túlérzékenységi reakciókról számoltak be a Zoely-t alkalmazóknál (nem ismert gyakoriság).

## Kiválasztott mellékhatások jellemzése

Az artériás és vénás thrombosis és a thromboemboliás események, beleértve a myocardialis infarctus, a stroke, tranzienis ischaemiás attack, a vénás thrombosis és a pulmonalis embolia megnövekedett kockázatát figyelték meg a kombinált hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél, amelyet részletesebben a 4.4 pont tárgyal.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nőknél a Zoely napi adagja legfeljebb ötszörösének többszöri adagját és a nomegesztrol-acetát napi adagja legfeljebb 40-szeresének egyszeri adagját biztonságossági probléma nélkül alkalmazták. A kombinált orális fogamzásgátlókkal szerzett általános tapasztalat alapján az esetlegesen kialakuló tünetek a következők lehetnek: hányinger, hányás, és fiatal lányoknál enyhe hüvelyi vérzés. Antidotuma nincs, és a továbbiakban tüneti kezelés szükséges.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai, progesztogének és ösztrogének fix kombinációi, ATC kód: G03AA14

### Hatásmechanizmus

A nomegesztrol-acetát egy igen szelektív progesztogén, ami a természetben is előforduló szteroid hormon, a progeszteron származéka. A nomegesztrol-acetát erős affinitással kötődik a humán progeszteronreceptorhoz, és antigonadotrop aktivitással, progeszteronreceptor-mediálta antiösztrogén aktivitással, közepesen erős antiandrogén aktivitással rendelkezik, és egyáltalán nem rendelkezik ösztrogén, androgén, glükokortikoid vagy mineralokortikoid aktivitással.

A Zoely-ben lévő ösztrogén a 17-béta-ösztradiol, ami egy ösztrogén, és az endogén humán 17-béta-ösztradiollal azonos.

A Zoely fogamzásgátló hatása különböző tényezők kölcsönhatásán alapul, a legfontosabbak az ovulatio gátlása és a cervicalis secretióban bekövetkező változások.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két randomizált, nyílt, összehasonlító hatásossági és biztonságossági vizsgálatban több mint 3200 nőt kezeltek legfeljebb 13, egymást követő cikluson keresztül Zoely-vel és több mint 1000 nőt drospirenon 3 mg – etinilösztradiol 30 mikrogramm hatóanyag-kombinációjú (21/7 kezelési sémájú) készítménnyel.

A Zoely-csoportban a nők 15,4%-ánál jelentettek acnét (az összehasonlító csoportban jelentett 7,9%-kal szemben), a nők 8,6%-ánál jelentettek testtömegnövekedést (az összehasonlító csoportban jelentett 5,7%-kal szemben) és rendellenes megvonásos vérzést (túlnyomórészt kimaradt megvonásos vérzést) a nők 10,5%-ánál jelentettek (az összehasonlító csoportban jelentett 0,5%-kal szemben).



A Zoely-vel az Európai Unióban végzett klinikai vizsgálatok során a következő Pearl-indexeket számították a 18-35 éves korosztályban:

A módszer hibája: 0,40 (a 95%-os konfidenciaintervallum felső határa 1,03).

A módszer és alkalmazójának a hibája: 0,38 (a 95%-os konfidenciaintervallum felső határa 0,97).

A Zoely-vel az Amerikai Egyesült Államokban végzett klinikai vizsgálatok során a következő Pearl-indexeket számították a 18-35 éves korosztályban:

A módszer hibája: 1,22 (a 95%-os konfidenciaintervallum felső határa 2,18).

A módszer és alkalmazójának a hibája: 1,16 (a 95%-os konfidenciaintervallum felső határa 2,08).

Egy randomizált, nyílt vizsgálatban 32 nőt kezeltek 6 cikluson keresztül Zoely-vel.

A Zoely szedésének abbahagyása után a nők 79%-ánál az ovulatio visszatérését észlelték az első 28 napban, az utolsó tablettá bevétele után.

Az endometrium histológiáját egy klinikai vizsgálatban 13 cikluson át tartó kezelés után a nők egy alcsoportjában (n = 32) vizsgálták. Kóros eredmény nem volt.

### Gyermekek és serdülők

Nincs rendelkezésre álló adat a hatásosságra és a biztonságosságra vonatkozólag 18 év alatti serdülők esetében. A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatokért lásd az 5.2 pontot.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Nomegesztrol-acetát

#### *Felszívódás*

A szájon át adott nomegesztrol-acetát gyorsan felszívódik.

A nomegesztrol-acetát maximális plazmakoncentrációja megközelítőleg 7 ng/ml, ami az egyszeri alkalmazást követően 2 órával alakul ki. A nomegesztrol-acetát abszolút biohasznosulása egyetlen adag után 63%. A tápláléknak nincs klinikailag jelentős hatása a nomegesztrol-acetát biohasznosulására.

#### *Eloszlás*

A nomegesztrol-acetát nagymértékben kötődik az albuminhoz (97-98%), de nem kötődik a nemihormonkötő globulinhoz (SHBG-hez) vagy a kortikoszteroid-kötő globulinhoz (CBG-hez). Dinamikus egyensúlyi állapotban a nomegesztrol-acetát látszólagos megoszlási térfogata  $1645 \pm 576$  l.

#### *Biotranszformáció*

A nomegesztrol-acetát a májban lévő citokróm P450-enzimeken, főként a CYP3A4-en és a CYP3A5-ön keresztül különböző inaktív hidroxilált metabolitokká bomlik, amiben lehet, hogy a CYP2C19 és a CYP2C8 is részt vesz. A nomegesztrol-acetát és annak hidroxilált metabolitjai kiterjedt, 2. fázisú metabolizmuson mennek keresztül, és glükuronid- és szulfát-konjugátumok képződnek. Dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos clearance 26 l/óra.

#### *Elimináció*

Dinamikus egyensúlyi állapotban az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) 46 óra (tartomány: 28-83 óra között). A metabolitok eliminációs felezési idejét nem határozták meg.

A nomegesztrol-acetát a vizelettel és a széklettel ürül. A dózis megközelítőleg 80%-a választódik ki a vizelettel és a széklettel 4 napon belül. A nomegesztrol-acetát kiválasztódása 10 nap után csaknem teljes, és a széklettel kiürült mennyiség nagyobb volt, mint ami a vizelettel választódott ki.

#### *Linearitás*

A 0,625-5 mg-os tartományban dózislinearitást észleltek (fertilis és post-menopausában lévő nőknél történő mérés alapján).

### *Dinamikus egyensúlyi állapot*

A nomegesztrol-acetát farmakokinetikáját az SHBG nem befolyásolja.

A dinamikus egyensúlyi állapot 5 nap után alakul ki. A nomegesztrol-acetát kb. 12 ng/ml-es maximális plazmakoncentrációja az adagolást követően 1,5 órával alakul ki. Az átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentráció 4 ng/ml.

### *Gyógyszerkölcsonhatások*

A nomegesztrol-acetát *in vitro* nem idézi elő egyetlen citokróm P450-enzim jelentős indukcióját vagy inhibícióját sem, és nem lép klinikailag jelentős interakcióba a P-gp-transzporterrel.

### Ösztradiol

#### *Felszívódás*

Szájon át történő alkalmazást követően az ösztradiol jelentős „first-pass” effektuson megy keresztül. Abszolút biohasznosulása 1%. A tápláléknak nincs klinikailag jelentős hatása az ösztradiol biohasznosulására.

#### *Eloszlás*

Az exogén és endogén ösztradiol megoszlása hasonló. Az ösztrogének széleskörűen eloszlanak a szervezetben, és rendszerint magasabb koncentrációkban található meg a nemi hormonok célszerveiben. Az ösztradiol a vérben az SHBG-hoz (37%) és az albuminhoz (61%) kötődve kering, miközben mindössze körülbelül 1-2%-a található szabad formában.

#### *Biotranszformáció*

A szájon át alkalmazott, exogén ösztradiol nagymértékben metabolizálódik. Az exogén és endogén ösztradiol metabolizmusa hasonló. Az ösztradiol a bélben és a májban gyorsan alakul át különböző metabolitokká, elsősorban ösztronná, amelyek ezután konjugálódnak, és entero-hepaticus körforgásban vesznek részt. Különböző enzimikus működések, köztük az ösztradiol-dehidrogenázok, a szulfotranszferázok és az aril-szulfatázok hatására az ösztradiol, az ösztron, valamint az ösztron-szulfát között dinamikus egyensúly alakul ki. Az ösztron és az ösztradiol oxidációjában citokróm P450-enzimek, főként a CYP1A2, a CYP1A2 (extrahepaticus), a CYP3A4, a CYP3A5, valamint a CYP1B1 és a CYP2C9 vesznek részt.

#### *Elimináció*

Az ösztradiol gyorsan kiürül a keringésből. A metabolizmus és az entero-hepaticus körforgás következtében egy nagy keringő ösztrogén-szulfát- és glükuronidkészlet van jelen. Ez az ösztradiol esetén egy nagyon változó, kiindulási értékre korrigált eliminációs felezési időt eredményez, ami a számítások szerint intravénás adás után  $3,6 \pm 1,5$  óra.

### *Dinamikus egyensúlyi állapot*

Az ösztradiol maximális szérumszintje kb. 90 pg/ml, ami az adagolás után 6 órával alakul ki. Az átlagos szérumszintje 50 pg/ml, és ez az ösztradiol-szint a női menstruációs ciklus korai és késői fázisának felel meg.

### Különleges betegcsoportok

#### *Veseelégtelenség hatása*

A vesebetegségnek a Zoely farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

#### *Májelégtelenség hatása*

A májbetegségnek a Zoely farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Lehet azonban, hogy a szteroid hormonok a károsodott májműködésű betegeknek rosszul metabolizálódnak.

### *Etnikai csoportok*

A farmakokinetikai tulajdonságok etnikai csoportokban történő értékelésére irányuló, szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek.

### *Gyermekek és serdülők*

A nomegesztrol-acetát (mint elsődleges célpont) farmakokinetikája a Zoely egyszeri orális adagja után az egészséges postmenarchealis női serdülőknél és felnőtt egyéneknél hasonló volt. Azonban az egyszeri orális adag után az ösztadiol-komponens (mint másodlagos célpont) expozíciója 36%-kal alacsonyabb volt a serdülőknél, mint a felnőtt vizsgálati alanyoknál. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az ösztadiollal, nomegesztrol-acetáttal vagy ezek kombinációjával végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok a várt ösztrogén és gesztagén hatásokat mutatták.

A kombinációval végzett, reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatok foetotoxicitást mutattak, ami konzisztens az ösztadiol-expozícióval.

A kombinációval genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek. A nomegesztrol-acetát nem genotoxikus.

Ugyanakkor nem szabad arról elfeledkezni, hogy a szexuáliszteroidok képesek elősegíteni bizonyos hormonfüggő szövetek és tumorok növekedését.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tablettamag (fehér, hatóanyagot tartalmazó filmtabletta és sárga, placebo filmtabletta):

laktóz-monohidrát

mikrokristályos cellulóz (E460)

kroszpovidon (E1201)

talkum (E553b)

magnézium-sztearát (E572)

vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Tablettabevonat (fehér, hatóanyagot tartalmazó filmtabletta):

poli(vinil-alkohol) (E1203)

titán-dioxid (E171)

makrogol 3350

talkum (E553b)

Tablettabevonat (sárga, placebo filmtabletta)

poli(vinil-alkohol) (E1203)

titán-dioxid (E171)

makrogol 3350

talkum (E553b)

sárga vas-oxid (E172)

fekete vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

28 db filmtablettát tartalmazó PVC/alumínium buboréksomagolás (24 db fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát és 4 db sárga placebotablettát).

Kiszerelések: 28, 84, 168 vagy 364 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A szükségtelenné vált kombinált orális fogamzásgátló (COC) tablettákat (beleértve a Zoely tablettákat) nem szabad a szennyvízbe vagy a városi csatornahálózatba juttatni. A tablettában lévő hormonális hatóanyagok káros hatással lehetnek a vízi környezetre, ha eléri azt. A tablettákat vissza kell vinni a gyógyszertárba vagy más biztonságos módon, a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. július 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. május 10.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakó  
Lengyelország

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Hollandia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmtabletta  
nomegesztrol-acetát/ösztadiol

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát 2,5 mg nomegesztrol-acetátot és 1,5 mg ösztadiolt (hemihidrát formájában) tartalmaz.  
A sárga placebotabletta nem tartalmaz hatóanyagot.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### Filmtabletta

28 db filmtabletta  
84 db filmtabletta  
168 db filmtabletta  
364 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

zoely

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmtabletta  
nomegesztrol-acetát/ösztradiol

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Theramex Ireland Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

[A napot jelző címke elhelyezésére szolgáló keret:] Ide helyezze a napokat jelző címkeit

[A napok számozása az egyes tabletták esetén:] Start, 2, ....28

[A tabletták sorrendjét mutató nyíl:] →

**NAPOKAT JELZŐ CÍMKE, BELEÉRTVE A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MELLÉ ADOTT MATRICÁKAT IS**

**Napokat jelző címke**

Válassza ki a napokat jelző címkék közül azt, amelyik a gyógyszerzedés kezdőnapjával kezdődik. Helyezze a címkét a buboréksomagolásra, az „Ide helyezze a napokat jelző címkét” felirat fölé.

Vas	H	K	Sze	Csüt	P	Szo
H	K	Sze	Csüt	P	Szo	Vas
K	Sze	Csüt	P	Szo	Vas	H
Sze	Csüt	P	Szo	Vas	H	K
Csüt	P	Szo	Vas	H	K	Sze
P	Szo	Vas	H	K	Sze	Csüt
Szo	Vas	H	K	Sze	Csüt	P

[Második, napokat jelző címke, a 3 buboréksomagolást tartalmazó dobozhoz, kétszer:]

Vas	H	K	Sze	Csüt	P	Szo
H	K	Sze	Csüt	P	Szo	Vas
K	Sze	Csüt	P	Szo	Vas	H
Sze	Csüt	P	Szo	Vas	H	K
Csüt	P	Szo	Vas	H	K	Sze
P	Szo	Vas	H	K	Sze	Csüt
Szo	Vas	H	K	Sze	Csüt	P

[A napokat jelző címke előtt, a második buboréksomagoláshoz:] 2. buboréksomagolás

[A napokat jelző címke előtt, a harmadik buboréksomagoláshoz:] 3. buboréksomagolás

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmtabletta nomegesztrol-acetát/ösztadiol

#### Fontos tudnivalók a kombinált hormonális fogamzásgátlókról (CHC-król):

- Ez a fogamzásgátlás egyik legmegbízhatóbb reverzibilis módja, ha helyesen alkalmazzák.
- Kissé növelik a vénákban és az artériákban a vérrög kialakulásának kockázatát, különösen az első évben, vagy amikor a kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazását 4 vagy több hét szünet után újratekintik.
- Kérjük, legyen óvatos és keresse fel orvosát, ha úgy gondolja, hogy Önnél vérröggépződésre utaló tünetek lépnek fel (lásd 2. pont „Vérrögök”).

#### Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zoely és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zoely alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zoely-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoely-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Zoely és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zoely egy fogamzásgátló tabletták, amit a terhesség megelőzésére alkalmaznak.

- Mind a 24 db fehér filmtabletta hatóanyagot tartalmazó tabletták, amely kis mennyiségben két különböző női nemi hormont tartalmaz. Ezek a nomegesztrol-acetát (egy progesztogén) és az ösztadiol (egy ösztrogén).
- A 4 db sárga filmtabletta hatóanyagot nem tartalmazó tabletták, amely nem tartalmaz hormonokat – ezeket placebotablettának nevezik.
- Az olyan fogamzásgátló tablettákat, amelyek két különböző hormont tartalmaznak, mint például a Zoely, „kombinált fogamzásgátló tablettáknak” nevezik.
- A nomegesztrol-acetát, (a Zoely-ben lévő progesztogén) és az ösztadiol, (a Zoely-ben lévő ösztrogén) közös hatása, hogy meggátolják a petesejtek kiszabadulását a petefészekből (az ovulációt) és csökkentik a petesejt megtermékenyülésének az esélyét, vagyis, hogy Ön teherbe essen.

## 2. Tudnivalók a Zoely alkalmazása előtt

### Általános tudnivalók

Mielőtt elkezdni alkalmazni a Zoely-t olvassa el a vérrögzépződésre (trombózisra) vonatkozó információkat a 2. pontban. Különösen fontos, hogy olvassa el a vérrögzépződés tüneteit – lásd 2. pont „Vérrögzépződés”.

Mielőtt elkezdheti szedni a Zoely-t, kezelőorvosa kérdéseket fog feltenni az Ön és a közeli rokonai kórelőzményével kapcsolatban, hogy személyre szabott tanácsot adjon Önnek a védekezéshez. Az orvos megméri majd a vérnyomását is, és az Ön egyéni állapotától függően néhány további vizsgálatot is végezhet.

Ebben a betegájékoztatóban ismertetésre kerülnek azok a helyzetek, amikor abba kell hagynia a fogamzásgátló tablettá szedését, vagy amikor a fogamzásgátló tablettá terhesség elleni védőképessége csökkenhet. Ilyen helyzetekben nem élhet nemi életet, vagy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert, például óvszert vagy más, mechanikus fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Ne használja a naptármódszert vagy a testhőmérséklet mérésén alapuló módszert! Ezek a módszerek megbízhatatlanok lehetnek a terhesség ellen, mivel a fogamzásgátló tablettá megváltoztatja a testhőmérséklet és a méhnyakban lévő nyák menstruációs ciklus alatt kialakuló, szokásos változásait.

**Más hormonális fogamzásgátlókhöz hasonlóan a Zoely nem véd sem a humán immundeficiencia vírus (HIV) általi fertőzés (ami szerzett immunhiányos tünetcsoportot [AIDS-et] okozhat) sem más, szexuális úton terjedő betegséggel szemben.**

### Ne alkalmazza a Zoely-t

Tilos a Zoely-t alkalmaznia, ha Ön az alább felsorolt állapotok bármelyikében szenved. Ha az alább felsorolt állapotok valamelyike fennáll Önnél, beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy a fogamzásgátlás milyen egyéb formája lenne Önnek megfelelőbb.

- ha Önnek egy vérrög van (vagy valaha volt) a lábában (mélyvénás trombózis), a tüdejében (tüdőembólia, TE) vagy más szervében lévő érben;
- ha Önnek olyan betegsége van, ami hatással van a véralvadására – például protein C-hiány, protein S-hiány, antithrombin-III-hiány, az V. véralvadási faktor Leiden-mutációja vagy antifoszfolipid-antitestek;
- ha Ön műtétre vár, vagy hosszú ideig fekvőbeteg (lásd a „Vérrögzépződés” című részt);
- ha Önnek valaha szívrohama vagy agyi érkatasztrófiája (sztrókja) volt;
- ha Önnek valaha angina pektórisza (egy állapot, ami erős mellkasi fájdalmat okoz, és ami a szív körüli erek elzáródásának, más néven szívroham első tünete lehet), vagy átmeneti agyi keringészavara (TIA, múltó jellegű, sztrók-szerű tünetek) volt;
- ha Ön a következő betegségek bármelyikében szenved, az növelheti az Ön verőerekben kialakuló vérrögzépződési kockázatát:
  - súlyos, érkárosodással járó cukorbetegség;
  - nagyon magas vérnyomás;
  - bizonyos vérsírok (koleszterin vagy trigliceridek) nagyon magas vérszintje;
  - egy állapot, ami magas homocisztein-koncentrációként ismert
- ha Önnek valaha olyan típusú migrénje volt, amit aurával járó migrénnek neveznek;
- ha Önnek valaha a vérsírok magas szintjével járó hasnyálmirigy-gyulladás volt;
- ha Önnek valaha súlyos májbetegsége volt, és a mája még nem működik megfelelően;
- ha Önnek valaha jóindulatú vagy rosszindulatú májdaganata volt;
- ha Önnek valaha emlőrákja vagy a nemi szerveket érintő rákja volt, továbbá ha ez feltételezhető;
- ha Önnek meningeómája (az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganata) van, vagy valaha is meningeómát állapítottak meg Önnél.
- ha Önnek bármilyen, felderítetlen eredetű hüvelyi vérzése van;
- ha allergiás az ösztradiolra vagy a nomegesztrol-acetátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.



Ha ezeknek az állapotoknak bármelyike akkor jelentkezik először, amikor a Zoely-t alkalmazza, akkor azonnal hagyja abba annak szedését, és beszéljen kezelőorvosával. Ezalatt alkalmazzon nem hormonális fogamzásgátlást. Lásd még fent, a 2. pontban: „Általános tudnivalók”.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Zoely szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### **Mikor kell orvoshoz fordulnia?**

##### Hívjon sürgősen orvosi segítséget, ha

- vérrögre utaló tüneteket észlel, ami azt jelentheti, hogy vérrög képződött a lábában (azaz mélyvénás trombózis), a tüdejében (például tüdőembólia), szívinfarktusa van vagy sztrókja van (lásd lentebb a „Vérrögeképződés” részt).

Ezen súlyos mellékhatások tüneteinek leírásához kérjük, olvassa el a „Hogyan ismerjük fel a vérrögeképződést” című részt.

- bármilyen változást észlel az egészségi állapotában, különösen akkor, ha a betegájékoztatóban említett problémák bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontban: „Ne alkalmazza a Zoely-t”; ne feledkezzen meg a közvetlen családtagjai egészségi állapotában bekövetkezett változásokról sem);
- csomót érez a mellében;
- az úgynevezett angioödéma tüneteit észleli, mint például az arc, a nyelv és/vagy a torok feldagadása, és/vagy nehézlégzéssel együtt jelentkező nehezített nyelés vagy csalánkiütés;
- más gyógyszereket fog alkalmazni (lásd még a 2. pontban: „Egyéb gyógyszerek és a Zoely”);
- ha ágyban fekvő beteg lesz vagy műtéten kell átesnie (legalább 4 héttel előtte beszéljen kezelőorvosával);
- szokatlan, erős hüvelyi vérzése van;
- a buborékcsoomagolás megkezdésének első hetében egy vagy több tablettát is elfelejtett bevenni, és az azt megelőző 7 napban védekezés nélkül élt nemi életet (lásd még a 3. pontban: „Ha elfelejtette bevenni a Zoely-t”);
- erős hasmenése van, vagy erős hányást tapasztal;
- havivérzése maradt ki, és arra gyanakszik, hogy terhes lehet (ne kezdje el a következő csomag gyógyszert szedni, amíg kezelőorvosa azt nem mondja Önnek, lásd még a 3. pontban: „Ha egy vagy több havivérzése kimarad”).

#### **Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi állapotok bármelyike is érvényes Önre.**

Akkor is szólnia kell kezelőorvosának, ha a Zoely alkalmazása alatt alakul ki, vagy súlyosbodik az állapot. Mondja el tehát kezelőorvosának, ha:

- örökletes vagy nem örökletes (szerzett) angioödémája van. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az angioödéma tüneteit észleli, például az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzadását és/vagy nyelési nehézséget vagy csalánkiütést, amelyekhez nehézlégzés is társul. Az ösztrogéneket tartalmazó gyógyszerek elősegíthetik az angioödéma tüneteinek kialakulását vagy súlyosbíthatják azokat.
- epilepsziás (lásd a 2. pontban: „Egyéb gyógyszerek és a Zoely”);
- májbetegsége (például sárgasága) vagy epehólyag-betegsége (például epekövessége) van;
- cukorbeteg;
- depresszióban szenved;
- Crohn-betegsége vagy kifekélyesedő vastagbélgyulladás (úgynevezett kolitisz ulcerózája) van;
- bőrfarkasa, úgynevezett szisztémás lupusz eritematózusza van (SLE – a szervezet védekezőrendszerét érintő megbetegedés);
- hemolitikus urémiás szindrómája van (HUS – veseelégtelenséget okozó véralvadási zavar);
- sarlósejtes vérszegénysége van (a vörösvértestek egy öröklődő megbetegedése);
- emelkedett a vérzsírszintje (hipertrigliceridémia) vagy a családi kórtörténetében előfordul ez a megbetegedés. A hipertrigliceridémia összefüggésben állt a pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás) kialakulásának megnövekedett kockázatával;

- a bőr alatti erek gyulladásban vannak (felületi, trombusképződéssel járó vénagyulladás);
- visszértágulatai vannak.
- olyan betegsége van, ami először terhesség vagy női hormonok korábbi alkalmazása alatt lépett fel vagy súlyosbodott (pl. halláscsökkenés, porfíria [a vörösvértestek egyik betegsége], a terhesség alatt jelentkező hólyagos bőrkiütések [herpesz gesztációzis], Sydenham-féle vitustánc [az idegszálaknak a test hirtelen mozgásait okozó betegsége], (lásd a 2. pontban: „Mikor kell orvoshoz fordulnia?”);
- valaha kloazmája volt [sárgásbarna bőrfestékfoltok, úgynevezett „terhességi foltok”, főként az arcon]. Ebben az esetben kerülje a túl sok napfényt vagy ultraibolya sugárzást;

#### **Arról is tájékoztassa kezekőorvosát, ha:**

- az Ön egyik közeli rokonának emlőrákja van, vagy valaha volt;
- Ön műtetre vár, vagy hosszú ideig fekvőbeteg (lásd a 2. pontban, „Vérrögződés”);
- Ön éppen most szült – Önnél ekkor megnövekedik a vérrögződés kockázata. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a szülés után mikor kezdheti el a Zoely szedését.

### **VÉRRÖGKÉPZŐDÉS**

Egy kombinált hormonális fogamzásgátló, úgymint a Zoely alkalmazása megnöveli Önnél a vérrög képződésének kockázatát ahhoz képest, mintha nem használna ilyen készítményt. Ritkán a vérrög elzárhat egyes véreket és ez súlyos problémához vezethet.

A vérrögök kialakulhatnak

- a vénákban (úgy nevezik, hogy „vénás trombózis”, „vénás tromboembólia” vagy VTE)
- az artériákban (úgy nevezik, hogy „artériás trombózis”, „artériás tromboembólia” vagy ATE).

A vérrögök által okozott problémákból történő felépülés nem mindig teljes. Ritkán súlyos, tartós hatások maradhatnak vissza, illetve nagyon ritkán ezek halálos kimenetelűek is lehetnek.

**Fontos megemlíteni, hogy a Zoely miatt kialakuló ártalmas vérrögződés összesített kockázata alacsony.**

### **HOGYAN ISMERHETŐ FEL A VÉRRÖGKÉPZŐDÉS**

Hívjon sürgős orvosi segítséget, ha az alábbi jelek, vagy tünetek bármelyikét észleli.

Tapasztalja ezeknek a tüneteknek bármelyikét?	Milyen betegségben szenvedhet?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• az egyik láb duzzanata vagy a láb egy vénája menti duzzanat vagy a lábfej duzzanata, különösen, amikor vele együtt jár: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fájdalom vagy érzékenység a lábban, ami csak álláskor vagy séta során érezhető</li> <li>• az érintett láb fokozott melegsége</li> <li>• a bőr színének változása a lábon pl. elfehéredés, kivörösödés vagy elkékülés</li> </ul> </li> </ul>	Mélyvénás trombózis

Tapasztalja ezeknek a tüneteknek bármelyikét?	Milyen betegségben szenvedhet?
<ul style="list-style-type: none"> <li>hirtelen fellépő megmagyarázhatatlan légszomj vagy szapora légzés;</li> <li>hirtelen fellépő köhögés nyilvánvaló ok nélkül, amely vércöppéssel társulhat;</li> <li>éles mellkasi fájdalom, amely mély légzéssel erősödhet;</li> <li>súlyos szédülés vagy szédülés;</li> <li>gyors vagy szabálytalan szívverés;</li> <li>súlyos gyomorfájdalom;</li> </ul> <p>Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával, mert ezek közül a tünetek közül néhány, mint például a köhögés vagy a szapora légzés összetéveszthető egy enyhe állapottal, például a légúti fertőzéssel (mint amilyen a „közönséges nátha”).</p>	Tüdőembólia
<p>Az egyik szemben előforduló leggyakoribb tünetek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>azonnali látásvesztés vagy</li> <li>fájdalommentes homályos látás, amely a látás elvesztéséhez vezethet</li> </ul>	Retina vénás trombózis (vérrög a szemben)
<ul style="list-style-type: none"> <li>mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés, nyomás, nehézkesség</li> <li>szorító- vagy teltségérzés a mellkasban, a karban vagy a szegycsont alatt;</li> <li>teltségérzés, emésztési zavarra utaló érzés vagy fulladásérzés;</li> <li>kellemetlen érzés a felsőtestben, amely a hátba, állkapocsba, torokba, karba és a gyomorba sugárzik;</li> <li>izzadás, hányinger, hányás, szédülés;</li> <li>rendkívüli gyengeség, szorongás vagy légszomj;</li> <li>gyors vagy szabálytalan szívverés.</li> </ul>	Szívinfarktus
<ul style="list-style-type: none"> <li>az arc, kar vagy láb hirtelen kialakuló gyengesége vagy zsibbadása, főként a test egyik oldalán;</li> <li>hirtelen fellépő zavartság, beszédzavar vagy beszédmegértési zavar;</li> <li>hirtelen fellépő látászavar egyik vagy mindkét szemben;</li> <li>hirtelen fellépő járászavar, szédülés, egyensúlyvesztés vagy a koordináció elvesztése;</li> <li>hirtelen fellépő súlyos vagy elhúzódó fejfájás, aminek nem ismert az oka;</li> <li>eszméletvesztés vagy ájulás görcsrohammal vagy a nélkül.</li> </ul> <p>Néha a sztrók tünetei csak rövid ideig észlelhetők és szinte azonnal és teljesen helyreállnak, de még ekkor is hívjon sürgős orvosi segítséget, mert fennáll egy újabb sztrók kialakulásának kockázata.</p>	Sztrók
<ul style="list-style-type: none"> <li>egy végtag duzzanata és enyhe kékes elszíneződése;</li> <li>súlyos hasfájás (akut has).</li> </ul>	Vérrögök zárnak el egyéb vérereket

## VÉRRÖGKÉPZŐDÉS EGY VÉNÁBAN

### Mi történhet, ha kialakul egy vérrög a vénában?

- A kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazását összefüggésbe hozták a vénákban kialakuló vérrögök (vénás trombózis) emelkedett kockázatával. Ugyanakkor ezek a mellékhatások ritkák. Leggyakrabban a kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazásának első évében alakulnak ki.
- Ha a lábszár vagy a láb valamely vénájában vérrög alakul ki, akkor az mélyvénás trombózist (MVT-t) okozhat.
- Ha a lábszárban kialakult vérrög a tüdőbe sodródik és ott elakad, akkor az tüdőembóliát okozhat.

- Nagyon ritkán vérrögök más szervek vénáiban, mint például a szemben (retinavéna trombózis) is kialakulhatnak.

### Mikor legmagasabb a vérrög kialakulásának kockázata egy vénában?

A vénás vérrögök kialakulásának kockázata a kombinált hormonális fogamzásgátló legelső alkalmazásának első évében a legmagasabb. A kockázat akkor is magasabb lehet, ha egy 4 hetes vagy hosszabb szünet után újakezdi a kombinált hormonális fogamzásgátló (akár ugyanazon készítmény, akár másik) alkalmazását.

Az első évet követően a kockázat alacsonyabb lesz, de még mindig magasabb marad annál, mintha nem szedne kombinált hormonális fogamzásgátlót.

Amikor abbahagyja a Zoely szedését az Ön vérrögeképződési kockázata néhány héten belül visszatér a normálisra.

### Milyen kockázata van a vérrög kialakulásának?

Ez a kockázat az Ön VTE-vel kapcsolatos természetes kockázatától, valamint az Ön által alkalmazott kombinált hormonális fogamzásgátló típusától függ.

A Zoely-vel a vérrögeképződés teljes kockázata a lábban vagy a tüdőben (MVT vagy TE) alacsony.

- 10 000 nő közül, akik nem alkalmaznak hormonális fogamzásgátlót és akik nem terhesek, körülbelül 2-nél alakul ki vénás vérrög egy évben.
- 10 000 nő közül, akik levonorgesztrelt, noretiszteront vagy norgesztimátot tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlót alkalmaznak, körülbelül 5-7-nél alakul ki vénás vérrög egy évben.
- A Zoely-vel kapcsolatos vérrögeképződés kockázata hasonlít a levonorgesztrelt tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlók kockázatához.
- A vérrög kialakulásának kockázata az Ön egyéni kórtörténete szerint fog változni (lásd lejjebb a „Tényezők, melyek növelik Önnél a vénás vérrögeképződés kockázatát”).

	<b>A vérrög kialakulásának kockázata egy év alatt</b>
Nők, akik <b>nem alkalmaznak</b> kombinált hormonális tablettát és nem terhesek	10 000 nő közül körülbelül 2
Nők, akik <b>levonorgesztrelt, noretiszteront vagy norgesztimátot</b> tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátló tablettát alkalmaznak	10 000 nő közül körülbelül 5-7
Zoely-t alkalmazó nők	Megközelítőleg azonos azzal, mint másfajta kombinált hormonális fogamzásgátlók – például a levonorgesztrelt-tartalmú fogamzásgátlók – szedése esetén

### Tényezők, melyek növelik Önnél a vénás vérrögeképződés kockázatát

A Zoely esetén a vérrögeképződés kockázata alacsony, de néhány állapot növeli a kockázatot. Az Ön kockázata magasabb:

- ha Ön nagyon túlsúlyos (30 kg/m<sup>2</sup> feletti testtömegindex avagy BMI);
- ha az Ön egyik közvetlen családtagjának vérrög volt a lábában, tüdejében vagy más szervében fiatal korában (pl. megközelítőleg 50 éves kor alatt). Ebben az esetben Önnél egy örökletes véralvadási zavara lehet;
- ha Ön műtetre vár, vagy hosszú ideig fekvőbeteg egy sérülés vagy betegség miatt, vagy be van gipszelve a lába. Lehet, hogy abba kell hagynia a Zoely alkalmazását néhány héttel a műtét előtt, vagy akkor, amikor Ön kevesebbet mozog. Ha abba kell hagynia a Zoely szedését, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy mikor kezdheti el újra.
- az életkor előrehaladtával (különösen 35 éves életkor felett);

- ha Ön kevesebb, mint néhány héttel ezelőtt szült.

A vérrög kialakulásának kockázata annál jobban emelkedik, minél több ilyen állapottal rendelkezik. A repülőút (4 óránál hosszabb) átmenetileg növeli a vérröggépződés kockázatát, különösen, ha a felsorolt egyéb tényezőkkel rendelkezik.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeknek az állapotoknak bármelyike érvényes Önre, akkor is, ha nem biztos benne. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abba kell hagynia a Zoely szedését.

Ha a fenti állapotok bármelyike megváltozik, miközben a Zoely-t szedi, például egy közeli családtagnál trombózis alakul ki, aminek az oka nem ismert, vagy az Ön testsúlya nagymértékben gyarapszik, beszéljen kezelőorvosával.

## **ARTÉRIÁS VÉRRÖGÖK**

### **Milyen következményekkel járhat, ha vérrög alakul ki valamelyik artériában?**

A vénás vérröghöz hasonlóan a verőérben (artériában) lévő rög is súlyos problémákat okozhat. Például szívrohamot vagy szélütést okozhat.

### **Tényezők, melyek növelik Önnél az artériás vérröggépződés kockázatát**

Fontos megemlíteni, hogy a Zoely alkalmazása miatt kialakuló szívinfarktus vagy a sztrók kockázata nagyon alacsony, de növekedhet:

- az életkor előrehaladtával (megközelítőleg 35 éves életkor felett)
- **ha Ön dohányzik.** Ha kombinált hormonális fogamzásgátlót – mint amilyen a Zoely – szed, tanácsos abbahagynia a dohányzást. Ha képtelen abbahagyni a dohányzást és idősebb mint 35 éves, kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy más típusú fogamzásgátlást alkalmazzon;
- ha Ön túlsúlyos,
- ha Önnek magas a vérnyomása,
- ha az Ön egyik közvetlen családtagjának szívinfarktus vagy sztrókja volt fiatal korában (50 évnél fiatalabb életkorban). Ebben az esetben Önnél is nagyobb a szívinfarktus vagy a sztrók kockázata;
- ha Önnek, vagy a közvetlen családjából valakinek magas a vérzsírszintje (koleszterin vagy triglicerid);
- ha Önnél migrén (rohamokban jelentkező heves fejfájás) alakul ki, különösen, ha az aurával járó migrén;
- ha probléma van a szívével (billentyűmegbetegedés, pitvarfibrillációnak nevezett ritmuszavar);
- ha Ön cukorbeteg.

Ha ezek közül az állapotok közül több mint egy fennáll Önnél, vagy bármelyik ezek közül különösen súlyos, a vérrög kialakulásának kockázata tovább nőhet.

Ha a fenti állapotok bármelyike megváltozik, miközben a Zoely-t alkalmazza, például dohányozni kezd, egy közvetlen családtag trombózist tapasztal, aminek oka nem ismert, vagy az Ön testsúlya nagymértékben gyarapszik, beszéljen kezelőorvosával.

## **Rák**

Az emlőrákot kissé gyakoribbnak találták a kombinált fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél, de azt nem tudni, hogy ezt a kombinált fogamzásgátló tabletták okozza-e. Lehet például, hogy azért találnak több daganatot a kombinált fogamzásgátló tablettákat alkalmazó nőknél, mert az ő mellüket gyakrabban vizsgálja orvos. A kombinált fogamzásgátló tabletták elhagyása után az emlőrák megnövekedett kockázata fokozatosan csökken.

Fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a melleit, és orvoshoz kell fordulnia, ha bármilyen csomót észlel. Azt is el kell mondania kezelőorvosának, ha egy közeli rokonának emlőrákja van vagy valaha volt (lásd a 2. pontban: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

A fogamzásgátló tablettát alkalmazóknál ritkán jóindulatú (nem rákos) májdaganatok, és még ritkább esetekben rosszindulatú (rákos) májdaganatok fordulhatnak elő. Forduljon orvoshoz, ha szokatlan, erős hasi fájdalmat érez.

A méhnyakrákot a humán papillómavírus-fertőzés (HPV-fertőzés) okozza. A beszámolók szerint ez gyakrabban alakul ki a több mint 5 éven át fogamzásgátló tablettát alkalmazó nőknél. Nem ismert, hogy ez a hormonális fogamzásgátló alkalmazásának vagy más tényezőknek, például a szexuális magatartásmódnak a következménye-e.

### **Meningeomák**

A nomegesztrol-acetát alkalmazása összefüggésbe hozható az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganatának (meningeóma) kialakulásával. A kockázat különösen akkor nő meg, ha Ön nagy adagban, hosszabb ideig (több évig) alkalmazza a gyógyszert. Ha meningeómát állapítanak meg Önnél, kezelőorvosa le fogja állítani az Ön <gyógyszer neve>-vel történő kezelését (lásd a „Ne alkalmazza a Zoely-t” című részt). Ha bármilyen tünetet észlel a következők közül: a látás megváltozása (pl. kettős vagy homályos látás), hallásromlás vagy fülcsengés, szaglászvesztés, idővel súlyosbodó fejfájás, memóriazavar, görcsrohamok, illetve karokban vagy lábokban jelentkező gyengeség, azonnal forduljon kezelőorvosához.

### **Pszichiátriai kórképek**

Egyes hormonális fogamzásgátlókat, köztük a Zoely-t használó nők depresszióról, illetve depresszív hangulatról számoltak be. A depresszió súlyossá is válhat, és időnként öngyilkossági gondolatokhoz vezethet. Ha Ön hangulatváltozásokat és depresszív tüneteket tapasztal, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához további ellátás céljából.

### **Laboratóriumi vizsgálatok**

Ha valamilyen vér- vagy vizeletvizsgálatot végeznek Önnél, mondja el kezelőorvosának, hogy a Zoely-t alkalmazza, mivel az befolyásolhatja néhány vizsgálat eredményét.

### **Gyermekek és serdülők**

A biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok 18 évesnél fiatalabb serdülőknél.

### **Egyéb gyógyszerek és a Zoely**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Mondja el minden más egészségügy szakembernek is, aki egyéb gyógyszert ír fel vagy ad Önnek, hogy a Zoely-t alkalmazza.

- Vannak olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a Zoely fogamzásgátló hatását, vagy nem várt vérzést okozhatnak. Ezek közé tartoznak az alábbi betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek:
  - epilepszia (pl. primidon, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramát, felbamát);
  - tüdőbaj (vagyis a tbc, tuberkulózis) (pl. rifampicin);
  - HIV-fertőzés (pl. rifabutin, ritonavir, efavirenz);
  - hepatitisz C-vírusfertőzés (HCV-fertőzés) (pl. prozeteáz-gátlók);
  - más fertőző betegségek (pl. grizeofulvin);
  - a tüdők ereiben lévő magas vérnyomás úgynevezett pulmonális artériás hipertónia (bozentán).
- A közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*-ot) tartalmazó gyógynövénykészítmények is meggátolhatják, hogy a Zoely megfelelően hasson. Ha közönséges orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítményt akar használni, amikor már a Zoely-t alkalmazza, akkor előbb beszélnie kell kezelőorvosával.
- Amennyiben Ön olyan gyógyszereket vagy gyógynövénykészítményeket szed, amelyek hatására a csökken a Zoely hatásossága, mechanikus fogamzásgátló módszert is kell alkalmaznia. Mivel egy másik gyógyszer Zoely-re gyakorolt hatása akár a gyógyszer abbahagyása után 28 napig is tarthat, ez idő alatt szükség van kiegészítő mechanikus fogamzásgátló módszerre is.

- Néhány gyógyszer növelheti a Zoely-ben lévő hatóanyagok szintjét a vérben. A fogamzásgátló tabletta hatásossága megmarad, de azért mondja el kezelőorvosának, ha ketokonazolot tartalmazó gombaellenes gyógyszert alkalmaz.
- A Zoely befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, ilyen például az epilepsziaellenes lamotrigin.
- A hepatitisz C-vírus (HCV) kezelésére alkalmazott ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációs terápia – dazabuvirral együtt vagy a nélkül adva –, illetve a glekaprevir/pibrentaszvir-kezelés a máj működésére vonatkozó laboreredményekben emelkedést okozhat (a GPT (ALAT) májenzim szintjének emelkedése) az etinilösztradiol-tartalmú kombinált hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél. A Zoely etinilösztradiol helyett ösztradiolt tartalmaz. Nem ismert, hogy vajon akkor is előfordulhat-e GPT- (ALAT) májenzimszint-emelkedés, amikor Zoely-t HCV elleni kombinációs terápiával együtt alkalmaznak. Kezelőorvosa ellátja Önt a kellő információkkal.

### **Terhesség és szoptatás**

Terhes nőnek, vagy olyan nőnek, aki úgy gondolja, hogy terhes lehet, tilos a Zoely-t alkalmaznia. Ha a Zoely alkalmazása alatt teherbe esik, akkor azonnal abba kell hagynia a Zoely szedését, és fel kell keresnie kezelőorvosát.

Ha abba akarja hagyni a Zoely szedését, mert teherbe kíván esni, tekintse meg a 3. pontot: „Ha idő előtt abbahagyja a Zoely szedését”.

A Zoely szoptatás alatt történő alkalmazása általában nem javasolt. Ha Ön a szoptatás ideje alatt fogamzásgátló tablettát szeretne alkalmazni, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Zoely nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Zoely laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Zoely-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mikor és hogyan kell szedni a tablettákat?**

A Zoely buboréksomagolása 28 db filmtablettát tartalmaz: 24 db fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát (1-től 24-ig számozva) és 4 db sárga tablettát, amelyekben nincs hatóanyag (25-től 28-ig számozva).

Minden alkalommal, amikor egy új buboréksomagolás Zoely-t kezd el, a bal felső sarokban 1-es sorszámú jelölt fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát vegye be (lásd „Start”). A szürke oszlopban található, napokat jelző 7 matrica közül válassza ki azt, amelyik azzal a nappal kezdődik, amelyik nap az új buboréksomagolást elkezdi szedni. Ha például szerdán kezd el az új buboréksomagolást, akkor azt a matricát válassza, amelyik a „Sze” felirattal kezdődik. Ezt ragassza fel a buboréksomagolásra, közvetlenül a fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták sora fölé, oda, ahol az „Ide helyezze a napokat jelző címkét” felirat olvasható. Ez lehetővé teszi, hogy leellenőrizze, bevette-e az aznapi tablettát.

Minden nap egy tablettát vegyen be, megközelítőleg ugyanabban az időben, egy kis vízzel, ha szükséges.

Kövesse a buboréksomagoláson lévő nyílak irányát, így a fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettákat szedi be először, és csak utána a sárga placebo-tablettákat.

A havivérzése azalatt a 4 nap alatt fog elkezdődni, amikor a sárga placebotablettákat szedi (úgynevezett megvonásos vérzés). Ez rendszerint az utolsó fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettá bevétele után 2-3 nappal fog elkezdődni, és valószínűleg nem fog befejeződni a következő buboréksomagolás szedésének elkezdése előtt.

A következő buboréksomagolásban lévő tabletták szedését azonnal kezdje meg az utolsó sárga placebotabletta beszedése után, még akkor is, ha a havivérzése nem fejeződött be. Ez azt jelenti, hogy az új buboréksomagolásban lévő tabletták szedését a hétnek mindig ugyanazon a napján kezdi majd el, és azt is, hogy a havivérzése minden hónapban megközelítőleg ugyanazokon a napokon lesz.

A nők egy részénél előfordulhat, hogy nem jön meg minden hónapban a havivérzésük, amikor a sárga placebotablettákat szedik. Ha Ön a Zoely-t minden nap utasítás szerint szedte, akkor nem valószínű, hogy terhes (lásd még a 3. pontban: „Ha egy vagy több havivérzése kimarad”).

#### Az első csomag Zoely szedésének elkezdése

##### Ha nem alkalmazott hormonális fogamzásgátlást az előző hónapban

A Zoely szedését a havivérzése első napján, azaz a menstruáció első napján kezdje el. Ha a Zoely szedését a menstruációs ciklus első napján kezdi el, akkor Ön azonnal védett lesz a terhességgel szemben. Nem kell kiegészítő fogamzásgátló módszert alkalmaznia.

##### Egy másik, kombinált hormonális fogamzásgátlóról (kombinált fogamzásgátló tablettáról, hüvelygyűrűről vagy transzdermális tapaszról) történő átállás

A Zoely szedését lehetőleg a jelenleg alkalmazott fogamzásgátló tablettá buboréksomagolásában lévő utolsó hatóanyagot tartalmazó tablettá bevitelét követő napon kezdje meg (ez azt jelenti, hogy nincs tablettamentes időszak). Ha a jelenleg alkalmazott fogamzásgátló tablettá buboréksomagolásában is vannak placebotabletták, akkor a Zoely szedését az utolsó, **hatóanyagot tartalmazó** tablettá szedését követő napon kezdheti el (ha nem biztos benne, hogy melyik az utolsó hatóanyagot tartalmazó tablettá, akkor kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét). A Zoely szedését később is elkezdheti, de legkésőbb a jelenleg alkalmazott fogamzásgátló tablettá tablettamentes időszakát követő nap (vagy a jelenleg alkalmazott fogamzásgátló tablettá utolsó, hatóanyagot nem tartalmazó tablettáját követő napon). Abban az esetben, ha hüvelygyűrűről vagy transzdermális tapaszról vált át, az a legjobb, ha a Zoely-t a gyűrű vagy a tapasz eltávolítása napján kezdi alkalmazni. Legkésőbb aznap is elkezdheti, amikor a következő gyűrűt vagy tapaszt kezdené el használni.

Ha betartja ezeket az utasításokat, akkor nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszert alkalmaznia. Amennyiben nem biztos abban, hogy megfelelően védett-e, kérdezze meg kezelőorvosát.

##### Egy csak progesztogént tartalmazó fogamzásgátló tablettáról (úgynevezett minitablettáról) történő átállás

Egy csak progesztogént tartalmazó tablettáról bármelyik nap átválthat, úgy, hogy másnap elkezdheti a Zoely szedését, de a Zoely szedésének első 7 napja alatt mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszert) is alkalmaznia kell.

##### Egy csak progesztogént tartalmazó injekcióról, implantátumról vagy egy hormontartalmú méhen belüli eszközzel (IUS-ről) történő átállás

A Zoely-t akkor kezdje el alkalmazni, amikor a következő injekció esedékes lenne, vagy aznap, amikor az implantátumot vagy az IUS-t eltávolítják, de ha nemi életet él, akkor a Zoely szedésének első 7 napja alatt mechanikus fogamzásgátlást is feltétlenül alkalmaznia kell.

##### Szülést követően

A Zoely-t a szülést követő 21. és 28. nap között elkezdheti szedni. Ha a 28. nap után kezdi csak el, akkor a Zoely szedésének első 7 napja alatt alkalmaznia kell mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszert) is. Ha a szülést követően a Zoely szedésének elkezdése előtt nemi életet élt, először bizonyosodjon meg róla, hogy nem terhes, vagy várja meg a következő menstruációs vérzését.

Ha szoptat, és a szülés után el akarja kezdeni a Zoely szedését, lásd a 2. pontban: „Terhesség és szoptatás”.

Ha nem biztos benne, hogy mikor kezdje el a gyógyszer szedését, akkor kérdezze meg kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől, hogy mit tegyen.



Vetélést vagy abortuszt követően  
Tartsa be kezelőorvosa utasítását!

### **Ha az előírtnál több Zoely-t vett be**

Nincsenek az egyszerre túl sok Zoely tableta beviteléből származó, súlyos, káros hatásokról szóló beszámolók. Ha egyszerre több tablettát vett be, akkor hányingere lehet, hányhat, és hüvelyi vérzése jelentkezhet. Ha túl sok Zoely tablettát vett be, vagy azt veszi észre, hogy egy gyermek vette be a Zoely-t, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

### **Ha elfelejtette bevenni a Zoely-t**

Az alábbi tanács csak a **fehér, hatóanyagot tartalmazó** tabletták kihagyására vonatkozik.

- ha **kevesebb mint 24 órát késik** egy tableta bevitelével, akkor a fogamzásgátló tableta terhesség elleni védelme nem csökken. Vegye be a tablettát, amint eszébe jut, majd a következő tablettát a megszokott időben vegye be.
- ha **24 órát vagy annál többet késik** valamelyik tableta bevitelével, akkor a fogamzásgátló tableta terhesség elleni védelme csökkenhet. Minél több, egymás után következő tablettát felejt el bevenni, annál nagyobb a teherbeesés kockázata. Különösen nagy a teherbeesés kockázata, ha a **fehér, hatóanyagot tartalmazó** tablettákat a buboréksomagolás elejéről vagy a végéről felejt el bevenni. Ezért az alábbi tanácsokat kell követnie.

*A fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták szedésének 1-7. napja (lásd a képet és a folyamatábrát)*

Vegye be a kihagyott, fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát, amint eszébe jut, (még akkor is, ha ez azt jelenti, hogy egyszerre két tablettát kell bevennie), és folytassa a tableta szedését a szokott módon. Emellett azonban alkalmazzon mechanikus fogamzásgátlást (például kondomot), mint kiegészítő fogamzásgátló módszert, mindaddig, amíg a következő 7 napra szóló tablettáit pontosan és hiánytalanul be nem szedte.

Ha a tabletták kihagyását megelőző hét napban nemi életet élt, akkor fennáll a lehetősége, hogy teherbe esik vagy terhes. Ilyen esetben azonnal keresse fel kezelőorvosát.

*A fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták szedésének 8-17. napja (lásd a képet és a folyamatábrát)*

Vegye be a legutolsó, kihagyott tablettát, amint eszébe jut, (még akkor is, ha ez azt jelenti, hogy egyszerre két tablettát vesz be), majd a következő tablettákat a szokott időben vegye be. Ha a kihagyott tableta előtti 7 napon tablettáit pontosan beszédte, akkor a terhesség elleni védelem nem csökken és nem kell kiegészítő fogamzásgátlást alkalmaznia. Ha azonban több mint egy tablettát hagyott ki, akkor alkalmazzon mechanikus fogamzásgátlást, például kondomot (mint kiegészítő fogamzásgátló módszert) mindaddig, amíg a következő 7 napra szóló tablettáit pontosan és hiánytalanul be nem szedte.

*A fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták szedésének 18-24. napja (lásd a képet és a folyamatábrát)*

Különösen nagy a teherbeesés kockázata, ha a sárga placebotabletta időszakához közel hagy ki egy fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát. A tabletták szedésének módosításával ez a magasabb kockázat elkerülhető.

A következő két lehetőség van: nem kell kiegészítő fogamzásgátló módszert alkalmaznia, ha a kihagyott tableta előtti 7 napon tablettáit pontosan beszédte. Ha nincs így, akkor a két lehetőség közül az elsőt kövesse, és alkalmazzon mechanikus fogamzásgátlást (például kondomot), mint kiegészítő fogamzásgátló módszert, mindaddig, amíg a következő 7 napra szóló tablettáit pontosan és hiánytalanul be nem szedte.

*1. lehetőség:* Vegye be a legutolsó kihagyott, fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát, amint lehetősége van rá, (még akkor is, ha ez azt jelenti, hogy egyszerre két tablettát kell bevennie), majd a következő tablettákat a szokott időben vegye be. Amint az éppen használt buboréksomagolásból elfogy az utolsó fehér, hatóanyagot tartalmazó tableta, kezdjen egy új buboréksomagolást, vagyis **hagyja ki a sárga placebotablettákat**. Előfordulhat, hogy nem jön meg addig a havivérzése, amíg be nem szedi a második buboréksomagolás végén lévő sárga placebotablettákat, de a fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták szedése alatt lehet enyhe vagy menstruációhoz hasonló vérzése.

*2. lehetőség:* Hagyja abba a fehér hatóanyagot tartalmazó tabletták szedését, és szedje a sárga placebotablettákat legfeljebb 3 napig, így a placebotabletták és a kihagyott, fehér, hatóanyagot

tartalmazó tabletták száma összesen nem lesz több mint 4 tablettá. A sárga placebotabletták beszedése után kezdjen el egy új buboréksomagolást.

Ha nem emlékszik rá, hogy hány fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát felejtett el bevenni, kövesse az első lehetőséget és alkalmazzon mechanikus fogamzásgátlást, például kondomot (mint kiegészítő fogamzásgátló módszert) mindaddig, amíg a következő 7 napra szóló tablettáit pontosan és hiánytalanul be nem szedte, valamint forduljon kezelőorvosához (mivel lehetséges, hogy nem volt védett a terhesség ellen).

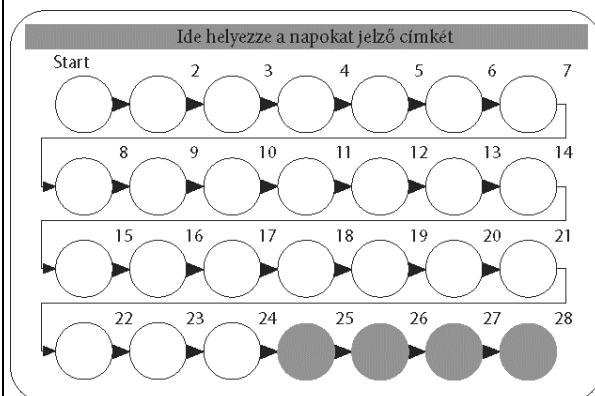
Ha fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettákat felejtett el bevenni a buboréksomagolásból, és az ugyanabban a buboréksomagolásban lévő sárga placebotabletták szedése alatt nem jön meg a várt havivérzés, akkor lehet, hogy terhes.

A következő buboréksomagolásban lévő tabletták szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

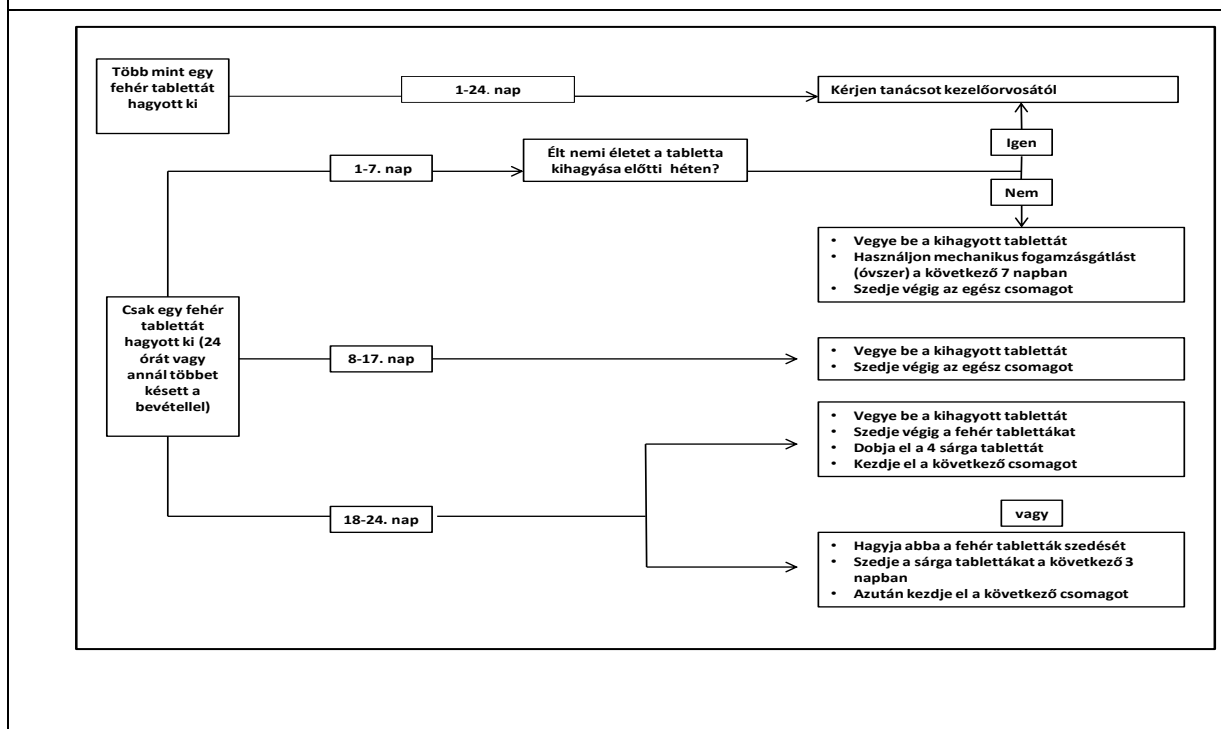
Az alábbi tanács csak arra az esetre vonatkozik, ha sárga placebotablettát hagyott ki

A 4. sorban lévő utolsó 4 db sárga tablettá placebotablettá, amely nem tartalmaz hatóanyagot. Ha elfelejtette bevenni ezek valamelyikét, a Zoely terhesség elleni védelme megmarad. Dobja ki az(oka)t a sárga placebotablettá(ka)t, amely(ek)et elfelejtett bevenni, és kezdje el a következő buboréksomagolásban lévő tabletták szedését a szokott időben.

Kép



Folyamatábra: ha 24 órát vagy annál többet késik a hatóanyagot tartalmazó fehér tabletták bevitelével



### Ha hány vagy erős hasmenése van

Ha a fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták bevitelét követő 3-4 órában hány vagy erős hasmenése van, akkor fennáll a kockázata, hogy a Zoely tablettában lévő hatóanyagok nem szívódnak fel teljesen. Ez a szituáció hasonló ahhoz, mintha kihagyott volna egy fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát. Hányás vagy hasmenés esetén minél hamarabb vegyen be egy fehér, hatóanyagot tartalmazó tablettát a következő buborékcsomagolásból. Ha lehetséges, ezt a tablettát a szokásos bevételi időponthoz képest *24 órán belül* vegye be. Vegye be a következő tablettát a szokott időben. Amennyiben ez nem lehetséges, és 24 óra vagy annál több idő telt el, kövesse a „Ha elfelejtette bevenni a Zoely-t” részben leírt útmutatást. Ha erős hasmenése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A sárga tabletták placebo-tabletták, melyek nem tartalmaznak hatóanyagot. Ha hány vagy erős hasmenése van egy sárga placebo-tabletta bevitelét követő 3-4 órában, a Zoely terhesség elleni védelme megmarad.

### Ha késleltetni akarja a havivérzését

Bár nem ajánlott, késleltetheti a havivérzését, ha nem szedi be a buborékcsomagolás 4. sorában lévő sárga placebo-tablettákat, hanem rögtön egy új buborékcsomagolás Zoely-t kezd el szedni. A második buborékcsomagolás szedése alatt enyhe vagy menstruációhoz hasonló vérzést tapasztalhat. Ha nem szeretné tovább késleltetni a havivérzését, akkor hagyja abba a fehér, hatóanyagot tartalmazó tabletták szedését, és kezdje el a sárga placebo-tablettákat szedni. A második buborékcsomagolást a 4 sárga placebo-tabletta szedésével fejezze be, majd ezt követően kezdje el szedni a következő (harmadik) buborékcsomagolásban lévő tablettákat. **Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.**

### Ha meg akarja változtatni a menstruációs ciklusa kezdőnapját

Ha a tablettákat az utasításoknak megfelelően szedi, akkor a havivérzése a placebo-tabletták szedése alatt fog megjönni. Ha változtatnia kell ezen a napon, akkor csökkentse azoknak a napoknak a számát, amikor a sárga placebo-tablettákat szedi, de soha ne növelje ezeknek a napoknak a számát, 4 nap a maximum. Ha például a sárga placebo-tablettákat pénteken kezdi el szedni, és ezt keddre akarja változtatni (3 nappal korábbra akarja hozni), akkor az új buborékcsomagolásban lévő tabletták szedését a szokottnál 3 nappal korábban kell elkezdenie. Lehet, hogy a sárga placebo-tabletták szedésének lerövidített ideje alatt egyáltalán nem lesz vérzése. Lehet továbbá, hogy a következő buborékcsomagolásban lévő tabletták szedése alatt enyhe vagy menstruációhoz hasonló vérzése lesz.

**Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.**

#### **Ha váratlan vérzést észlel**

Minden más, kombinált fogamzásgátló tablettához hasonlóan az első néhány hónapban előfordulhat, hogy a havivérzése között némi szabálytalan hüvelyi vérzést észlel (pecsételő vagy áttöréses vérzés). Lehet, hogy betét használatára lesz szüksége, de a szokásos módon folytassa a tabletták szedését. A szabálytalan hüvelyi vérzés rendszerint megszűnik, amint a szervezete hozzászokott a fogamzásgátló tablettához (általában kb. 3 hónap után). Ha a vérzés folytatódik, erőssé válik, vagy újra elkezdődik, keresse fel kezelőorvosát.

#### **Ha egy vagy több havivérzése kimarad**

A Zoely-vel végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy esetenként előfordulhat, hogy a szabályos, 24. nap után jelentkező havivérzése kimarad.

- Ha az összes tablettát pontosan beszedte, nem hányt vagy nem volt súlyos hasmenése, nem alkalmazott más gyógyszereket, akkor nagyon kicsi az esélye, hogy terhes legyen. A szokásos módon folytassa a Zoely szedését. Lásd még a 3. pontban: „Ha hány vagy erős hasmenése van” vagy a 2. pontban: „Egyéb gyógyszerek és a Zoely”.
- Ha **nem** szedte pontosan az összes tablettát, vagy a várt havivérzése egymás után kétszer is kimaradt, akkor lehet, hogy Ön terhes. Azonnal forduljon kezelőorvosához. Ne kezdje el szedni a következő buborékcsomag Zoely-t, amíg kezelőorvosa nem ellenőrizte le, hogy nem terhes-e.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Zoely szedését**

Bármikor abbahagyhatja a Zoely szedését. Ha nem akar teherbe esni, akkor kérdezze meg előbb kezelőorvosát a fogamzásgátlás más módszereiről.

Ha azért hagyja abba a Zoely szedését, mert gyermeket szeretne, a legjobb megvárni az első természetes havivérzést, mielőtt teherbe próbál esni. Ez segít kiszámítani, mikorra várhatja gyermekét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Forduljon kezelőorvosához, ha bármilyen mellékhatást észlel, különösen akkor, ha az súlyos vagy tartós, vagy ha olyan változás következik be az egészségi állapotában, amiről azt hiszi, hogy a Zoely okozhatta.

A vénákban (véna trombembólia (VTE)) vagy az artériákban történő vérrögképződés (artériás trombembólia) megnövekedett kockázata minden nőnél jelen van, aki hormonális fogamzásgátlót szed. A kombinált hormonális fogamzásgátlók szedésének különféle kockázatairól részletes információkat olvashat a 2. pontban „Tudnivalók a Zoely alkalmazása előtt”.

A következő mellékhatásokat hozták összefüggésbe a Zoely alkalmazásával:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 nőt érinthet):

- faggyúmirigy-gyulladás (akne)
- a menstruációs vérzés megváltozása (pl.: kimaradása vagy rendszertelenné válása)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 nőt érinthet):

- a nemi vágy csökkenése; depresszió/nyomott hangulat; hangulatváltozások,
- fejfájás vagy migrén,
- hányinger,
- erős menstruációs vérzés, emlőfájdalom, kismencedei fájdalom,
- testsúlynövekedés.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 nőt érinthet):

- étváagnövekedés, folyadékfelhalmozódás (vizenyő),
- hőhullám,
- haspuffadás (hordóhas),
- fokozott verejtékezés, hajhullás, viszketés, száraz bőr, zsíros bőr,
- a végtagok elnehezülése,
- rendszeres, de gyenge havivérzés, emlőnövekedés, csomó az emlőben, tejtermelés a terhesség hiányában is, premenstruációs szindróma, fájdalmas közösülés, a hüvely vagy a külső nemi szervek szárazsága, méhgörcs,
- ingerlékenység,
- a májenzimek szintjének emelkedése.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 nőt érinthet):

- káros vérrögök egy vénában vagy egy artériában, pl.
  - a lábban vagy a lábfejen (pl. mélyvénás trombózis)
  - a tüdőben (pl. tüdőembólia)
  - szívroham
  - agyi érkatasztrófa (sztrók)
  - mini-sztrók vagy átmeneti sztrók-szerű tünetek, amely átmeneti isémiás rohamként ismert (TIA)
  - vérrögök a májban, gyomorban/bélrendszerben, vesében vagy a szemben.

A vérrögek képződés esélye nagyobb lehet, ha Ön egyéb, olyan állapottal rendelkezik, amely növeli ezt a kockázatot (a vérrögek képződés kockázatát növelő tényezőkről és a vérrög jeleiről több információt talál a 2. részben),

- étvágycsökkenés,
- a nemi vágy fokozódása,
- figyelemzavar,
- száraz szem, kontaktlencse-intolerancia,
- szájszárazság,
- aranybarna festékfoltok a bőrön, elsősorban az arcon; fokozott szőrnövekedés,
- kellemetlen hüvelyszag, kellemetlen érzés a hüvelyben vagy a külső nemi szervekben,
- éhség,
- epehólyag betegség.

Allergiás (túlérzékenységi) reakciókról számoltak be a Zoely-t alkalmazóknál, de a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

A Zoely alkalmazása alatt a menstruációs vérzés megváltozásával (pl. kimaradásával vagy szabálytalanná válásával), mint lehetséges mellékhatással kapcsolatos további információk a 3. pontban kerültek ismertetésre: „Mikor és hogyan kell szedni a tablettákat?”, „Ha váratlan vérzést észlel” és „Ha egy vagy több havivérzése kimarad”.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Zoely-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A szükségtelenné vált kombinált fogamzásgátló tablettákat (beleértve a Zoely tablettákat is) nem szabad a szennyvízbe vagy a városi csatornahálózatba juttatni. A tablettában lévő hormonális hatóanyagok káros hatással lehetnek a vízi környezetre, ha elérik azt. A készítményt vissza kell vinni a gyógyszertárba vagy más biztonságos módon, a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Zoely?

- A készítmény hatóanyagai: nomegesztról-acetát és ösztradiol  
Fehér, hatóanyagot tartalmazó filmtabletták: 2,5 mg nomegesztról-acetát és 1,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) tablettánként.  
Sárga, placebo filmtabletták: a tabletták nem tartalmaz hatóanyagot.
- Egyéb összetevők:  
Tablettamag (fehér, hatóanyagot tartalmazó és sárga, placebo filmtabletta):  
laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, „A Zoely laktózt tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz (E460), kroszpovidon (E1201), talkum (E553b), magnézium-sztearát (E572) és vízmentes, koloid szilícium-dioxid  
Tablettabevonat (fehér, hatóanyagot tartalmazó filmtabletta):  
poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E 171), makrogol 3350 és talkum (E553b)  
Tabletta bevonat (sárga placebo filmtabletta):  
poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E 171), makrogol 3350, talkum (E553b), sárga vas-oxid (E 172) és fekete vas-oxid (E 172)

### Milyen a Zoely külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A hatóanyagot tartalmazó filmtabletta (tabletta) fehér és kerek. Mindkét oldalán „ne” jelzéssel van ellátva.

A placebo filmtabletta sárga és kerek. Mindkét oldalán „p” jelzéssel van ellátva.

A Zoely buboréksomagolásonként 28 db filmtablettát tartalmazó (24 db fehér, hatóanyagot tartalmazó filmtabletta és 4 db sárga, placebo filmtabletta), hajtogatott kartondobozban kerül forgalomba. Kiszerezések: 28 db, 84 db, 168 db vagy 364 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakko  
Lengyelország

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Hollandia

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

**A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

**IV. melléklet**  
**Tudományos következtetések**



## Tudományos következtetések

A nomegesztrol-acetát (NOMAC) és a klórmadinon-acetát (CMA) olyan progesztin-származékok, amelyek antigonadotróp hatással rendelkeznek. Mindkét progesztinvegyület rendelkezik további antiösztrogén hatással, ugyanakkor antiandrogén hatással is. Antiandrogén aktivitásuk 30%-osnak (CMA) és 90%-osnak (NOMAC) bizonyult, szemben a ciproteron-acetáttal (CPA), amelyet antiandrogén hatású referencia progesztinvegyületként határoztak meg, mely 100%-os antiandrogén aktivitással rendelkezik kasztrált, androgénnel kezelt patkányok esetén (Kuhl 2005).

A nomegesztrol-acetát és a klórmadinon-acetát jóváhagyott javallatai monoterápia formájában, illetve ösztradiollal vagy etinil-ösztradiollal kombinálva a különböző hatáserőségekre vonatkozóan és a különböző országok között eltérőek. Általában véve nőgyógyászati és menstruációs zavarok, hormonpótló kezelés és alacsonyabb dózisban alkalmazva hormonális fogamzásgátlás céljára javallottak.

A meningeoma a meninxeken kialakuló ritka központi idegrendszeri tumor. Bár a meningeoma a legtöbb esetben jóindulatú daganat, intracranialis elhelyezkedésük súlyos és potenciálisan halálos következményekhez vezethet. A nőknél körülbelül kétszer nagyobb a kialakulásuk valószínűsége, mint a férfiak esetén, ami a nemi hormonok fiziopatológiában betöltött szerepére utal.

2018 óta ismert a meningeoma kockázata a nomegesztrol-acetát alkalmazásával kapcsolatban. Ezt a kockázatot valóban tárgyalták a PSUSA-értékelés során (PSUSA/00002181/201801), amely a nomegesztrol monoterápia formájában tartalmazó készítményekre terjedt ki, és a kockázatot belefoglalták a kísérőiratokba. Időközben egyes kiadványok a meningeoma regressziójáról számoltak be a nomegesztrol elhagyása után, ami arra utal, hogy a gyógyszer hormonális/progesztin szerepet tölt be ezen tumorok növekedésében. Ezenfelül a kockázatot a nomegesztrol ösztradiollal való kombinációjának PSUSA általi értékelése során is megvitaták (PSUSA/00002182/201801), melynek eredményeképp módosították a kísérőiratokat, javasolva a meningeomák szoros monitorozását hormonpótló kezelésként történő alkalmazás esetén. A Zoely kísérőiratait úgy módosították, hogy tükrözze ezt a kockázatot.

A klórmadinon-acetátot tartalmazó gyógyszerek esetében 2019-ben Franciaországban a jelentett meningeomás esetek számának növekedését figyelték meg, és nemzeti szinten további kockázatminimalizáló intézkedéseket vezettek be, beleértve az összes, 5 mg és 10 mg klórmadinont tartalmazó készítmény kísérőiratainak módosítását a meningeoma kockázatának feltűntetése érdekében.

A klórmadinon-acetát, illetve a nomegesztrol-acetát és a meningeoma kockázata közötti kapcsolat további tisztázása érdekében a francia csoport, az EPI-PHARE (Nguyen és mtsai., 2021) két farmakoepidemiológiai vizsgálatot is lefolytatott az SNDS-ből (Système national des données de santé – francia nemzeti egészségügyi információs rendszer) származó adatok alapján. Az eredmények a meningeomák fokozott kockázatára utaltak a dózistól és a nomegesztrol-acetáttal vagy klórmadinon-acetáttal végzett kezelés időtartamától függően.

Ezért 2021. szeptember 22-én a francia illetékes nemzeti hatóság (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a nomegesztrol-acetátot és a klórmadinon-acetátot tartalmazó készítmények előny-kockázat profiljára nézve, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy az érintett forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2022. július 7-én a PRAC ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

## **A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése**

A klórmadinon-acetát, illetve a nomegesztrol-acetát, valamint ezek etinil-ösztradiollal vagy ösztradiollal is kombinált formájának hatásosságát az engedélyezett javallatokban az engedélyezés időpontjában értékelték a központi és nemzeti forgalombahozatali engedélyek iránti kérelmekre irányuló eljárások során, és azt megalapozottnak tekintik.

A Nguyen és munkatársai (2021) által a közelmúltban végzett két kohorszvizsgálat célja az volt, hogy értékeljék a CMA vagy a NOMAC tartós alkalmazásának tényleges hatását a meningeoma kockázatára nőknél, az SNDS-ből (Système National des Données de Santé) származó adminisztratív egészségügyi adatokon alapuló, jól meghatározott, strukturált, hosszú távú, a francia populáció körülbelül 99%-ára kiterjedő adatokkal kiegészítve a jelenlegi ismereteket. Az eredmények az intracranialis meningeoma fokozott kockázatát mutatták a magas kumulatív dózissal és hosszabb expozíciós időtartammal járó CMA vagy NOMAC expozíciót követően, ami a CMA vagy NOMAC kezelés abbahagyását követően potenciálisan csökken. Az összefüggés erőssége, az erősen dózisfüggő hatások és a kezelés legalább egy éven keresztül abbahagyása után megfigyelt kockázatcsökkenés alátámasztja a CMA/NOMAC expozíció és a meningeomák fokozott kockázata közötti összefüggést.

A forgalomba hozatal utáni esetek elemzése alapján különböző javallatokban a magas dózisu készítményekkel végzett hosszú távú alkalmazás során (CMA 5-10 mg és NOMAC 3,75-5 mg) is fokozott a meningeoma kockázata. A CMA esetében a legtöbb esetet a készítmény endometriózis javallatában történő alkalmazásával kapcsolatosan jelentették. A NOMAC esetében a legtöbb esetet indikáción túli alkalmazás (fogamzásgátlás és endometriózis) kapcsán jelentették, amit a méh leiomyoma és az erős menstruációs vérzés engedélyezett kezeléséhez köthető jelentések követtek.

Ezenfelül a CMA- vagy NOMAC-tartalmú gyógyszerek alkalmazására vonatkozóan jelentett meningeomás esetek EudraVigilance (EV) elemzése során CMA-tartalmú készítményekkel kapcsolatban 359 esetjelentést, NOMAC-tartalmú készítményekkel kapcsolatban pedig 461 esetjelentést találtak. Szinte minden eset nőknél következett be, a többségük 40 és 60 év közötti volt. Az esetjelentések főként Franciaországból származtak, ahol 2019-ben hirtelen növekedés volt tapasztalható. Csupán néhány esetjelentést találtak alacsony dózisu NOMAC kombinációs készítményekkel, például a Zoely-vel kapcsolatban.

### **Alacsony dózisu CMA-t (1-2 mg) vagy alacsony dózisu NOMAC-ot (2,5 mg) tartalmazó készítmények**

A CMA vagy NOMAC alkalmazásával kapcsolatosan a meningeoma kockázatát korábban már felismerték, és ez jelenleg a kísérőiratokban a következőképpen tükröződik:

- Alacsony dózisu CMA monoterápiát tartalmazó készítmények: ellenjavallat meningeomában szenvedő vagy korábban meningeomában szenvedő betegek esetén.
- Alacsony dózisu NOMAC kombinációs készítmények: ellenjavallat a meningeomában szenvedő betegek esetén, illetve ha a kórelőzményben meningeoma szerepel, valamint figyelmeztetés a meningeoma kockázatára vonatkozóan.

Bár a felülvizsgálat részeként nem volt fokozott kockázat azonosítható, különösen az alacsony dózisu készítmények alkalmazásával kapcsolatban, meg kell jegyezni, hogy vannak olyan helyzetek, amikor a betegek hosszú ideig alacsony dózisu készítményeknek lehetnek kitéve, ezért az alacsony dózisu készítményekhez társuló meningeoma-kockázat potenciálisan jelentős kockázatnak tekinthető. Mivel a kockázat a kumulatív dózis növekedésével fokozódik, a PRAC úgy vélte, hogy az ezzel a kockázattal kapcsolatos figyelmeztetést fel kell tüntetni az alacsony dózisu CMA (1-2 mg) vagy NOMAC (2,5 mg) tartalmú készítmények kísérőirataiban, és ezeknek a készítményeknek az alkalmazása ellenjavallt kell legyen olyan betegeknek, akik jelenleg vagy korábban meningeomában szenvedtek. Meg kell jegyezni, hogy egyes készítmények, például a

Zoely esetében a meningeoma kockázatával kapcsolatos ellenjavallat és figyelmeztetés márszerepelt a kísérőiratokban, azonban a PRAC további módosításokat javasolt a korábban egyeztetett megfogalmazással kapcsolatban, hogy az tükrözze a jelenlegi ismereteket, és összhangban legyen az osztállyal. Ezenfelül az alacsony dóziszú CMA-t vagy NOMAC-ot tartalmazó készítmények esetében célzott utánkövetési kérdőívet kell bevezetni (ha még nem vezettek be ilyet) a meningeomák esetekre vonatkozóan, így biztosítva a jó minőségű jelentéseket és megkönnyítve az okozati összefüggések jövőbeni értékelését. A PRAC egyetértett ennek a célzott utánkövetési kérdőívnek a kulcsfontosságú elemeivel.

### **Nagy dóziszú CMA-t (5-10 mg) vagy nagy dóziszú NOMAC-ot (3,75-5 mg) tartalmazó készítmények**

Bár a meningeomát a CMA-tartalmú készítményekkel összefüggésben csak ritka eseményként jelentették, a meningeoma és a magas dóziszú CMA- vagy magas dóziszú NOMAC-tartalmú készítmények közötti ok-okozati kapcsolat megállapítottnak tekinthető. Ennek alapján úgy vélik, hogy a magas dózist tartalmazó készítményekkel végzett kezelési lehetőségek előny-kockázat viszonyát olyan helyzetekre kell korlátozni, amikor más beavatkozásokat nem tartanak megfelelőnek, és a kezelést a legalacsonyabb hatásos dóziszra és a legrövidebb időtartamra kell korlátozni. Ezenfelül a kísérőiratokba bele kell foglalni egy ellenjavallatot jelenleg vagy korábban meningeomában szenvedő betegekre vonatkozóan, valamint egy figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy a meningeoma tüneteit figyelemmel kell kísérni, és a kezelést abba kell hagyni, ha a betegnél meningeomát diagnosztizálnak. A PRAC javasolta, hogy a Nguyen és mtsai. által elvégzett két epidemiológiai vizsgálat eredményeire vonatkozó információkat is foglalják bele a kísérőiratokba.

A jelen felülvizsgálat során a PRAC mérlegelte annak szükségességét, hogy javasolják-e a betegek MRI-vel történő rendszeres monitorozását a CMA-val vagy NOMAC-kal végzett kezelés előtt és közben. Figyelembe véve azonban az egyes betegekre háruló terheket és az egyedi meningeomák esetek tünetmentes betegek esetén történő diagnosztizálásához szükséges MRI-vizsgálatok igen nagy számát, mivel a CMA/NOMAC alkalmazásával kapcsolatosan a meningeoma előfordulási gyakorisága alacsony, a PRAC úgy ítélte meg, hogy ez az intézkedés nem lenne arányos.

A Nguyen és mtsai. által lefolytatott vizsgálatok eredményeinek fényében az egészségügyi szakemberek figyelmét egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen kommunikáció (DHPC) útján kell felhívni a meningeoma kockázatára vonatkozó figyelmeztetésre és ellenjavallatra minden készítmény esetében, valamint tájékoztatni kell őket a magas dóziszú CMA- vagy NOMAC-tartalmú készítmények alkalmazására vonatkozó új korlátozásokról. A DHPC-t a forgalombahozatali engedély jogosultjainak közösen kell terjeszteniük minden tagállamban. Ezt a kommunikációt endokrinológusok, nőgyógyászok, háziorvosok, tudós társaságok és bármely más, nemzeti szinten pontosabban meghatározandó releváns célcsoportok között kell terjeszteni.

Végül a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának értékelése érdekében a PRAC megvizsgálta a további farmakovigilanciái tevékenységek szükségességét, és azon a véleményen volt, hogy a forgalombahozatali engedély valamennyi jogosultjának elemeznie kell a felírási magatartást és a felíró orvosok tudatosságát, valamint értékelniük kell az újonnan bevezetett RMM-ek hatékonyságát a következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben az adott hatóanyagok vonatkozásában.

### **A PRAC ajánlásának indoklása**

Mivel:

- A PRAC figyelembe vette az összes klórmadinon-acetát tartalmú készítményre és nomegesztrol-acetát tartalmú készítményre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.

- A PRAC áttekintette a klórmadinon-acetát vagy a nomegesztrol-acetát tartalmú gyógyszerek önmagukban vagy kombinációban történő alkalmazása során vagy azt követően fellépő meningeoma kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat, különösen az epidemiológiai vizsgálatokat, beleértve a francia egészségbiztosítási rendszer (CNAM) vizsgálatait, valamint a forgalomba hozatalt követő esetjelentéseket és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat.
- Az adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klórmadinon-acetát vagy nomegesztrol-acetát tartalmú készítményekkel végzett kezelés okozta meningeoma abszolút kockázata továbbra is alacsony. A kockázat azonban nő a klórmadinon vagy a nomegesztrol-acetát kumulatív dózisának és a kezelés időtartamának növekedésével. A PRAC azt is megjegyezte, hogy a kezelés abbahagyása után csökkenhet a meningeoma kockázata.
- A PRAC ezért azt javasolta, hogy a nagy dózisú klórmadinon-acetátot (5-10 mg) vagy nomegesztrol-acetátot (3,75-5 mg) tartalmazó készítményekkel végzett kezelést olyan helyzetekre korlátozzák, amikor az alternatív kezeléseket vagy beavatkozásokat nem tartják megfelelőnek. A kezelést a legalacsonyabb hatásos dózissra és a legrövidebb időtartamra kell korlátozni. Továbbá a bizottság azt javasolta, hogy ezek a nagy dózisú készítmények legyenek ellenjavalltak azoknál a betegeknél, akik jelenleg meningeomában szenvedtek vagy kórképükben meningeoma szerepel.
- A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy bár az alacsony dózisú klórmadinon-acetát vagy nomegesztrol-acetát tartalmú gyógyszerek önmagukban vagy kombinációban történő alkalmazását követően külön nem azonosítottak meningeomára vonatkozó fokozott kockázatot, de megállapították, hogy vannak olyan helyzetek, amikor a betegek hosszú ideig ki lehetnek téve alacsony dózisú készítményeknek. Mivel a kockázat a klórmadinon-acetát vagy a nomegesztrol-acetát kumulatív dózisainak növekedésével fokozódik, a bizottság azt javasolta, hogy az alacsony dózisú klórmadinon-acetát (1-2 mg) vagy nomegesztrol-acetát (2,5 mg) tartalmú készítmények szintén legyenek ellenjavalltak a jelenleg vagy korábban meningeomában szenvedő betegeknél.
- A bizottság javasolta a klórmadinon-acetát tartalmú készítmények és a nomegesztrol-acetát tartalmú készítmények kísérőiratainak további módosítását, hogy azok tükrözzék a meningeoma kockázatával kapcsolatos jelenlegi ismereteket.
- A bizottság azt javasolta, hogy a forgalombahozatali engedélyek valamennyi jogosultja értékelje az adott hatóanyagokra vonatkozó, soron következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben az újonnan bevezetett kockázatkezelési intézkedések hatékonyságát.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klórmadinon-acetát tartalmú készítmények és a nomegesztrol-acetát tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok fentiekben leírt módosítása mellett.

Egy közvetlen egészségügyi szakembereknek szóló kommunikációt (DHPC)-t adnak ki az egészségügyi szakembereknek a fenti ajánlásokra vonatkozó tájékoztatása érdekében.

A bizottság a fentiek alapján a klórmadinon-acetát tartalmú készítmények és a nomegesztrol-acetát tartalmú készítmények forgalombahozatali engedélyei feltételeit érintő módosításokat javasolt.

### **A CHMP véleménye**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a nomegesztrol tartalmú gyógyszerek és a klórmadinon tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

A CHMP ezért a nomegesztrol tartalmú gyógyszerek és a klórmadinon tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.