

Rp.
G03AA14

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Žluté potahované tablety s placebem: tableta neobsahuje léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna bílá aktivní potahovaná tableta obsahuje 57,71 mg monohydrátu laktózy. Jedna žlutá potahovaná tableta s placebem obsahuje 61,76 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Perorální podání.

Jak se přípravek Zoely užívá

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

Jak zahájit užívání přípravku Zoely

Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)

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

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

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

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

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

Užívání po potratu v prvním trimestru

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

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

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

Postup při vynechání tablet

Následující doporučení se týká pouze vynechání bílých aktivních tablet:

- Pokud se užití kterékoliv aktivní tablety opozdí o méně než 12 hodin, není antikoncepční ochrana narušena. Žena by měla užít tabletu okamžitě, jakmile si to uvědomí, a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.
- Pokud se užití kterékoliv aktivní tablety opozdí o 24 hodin a více, antikoncepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:
 - K dosažení odpovídající suprese hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušovaného užívání "bílých aktivních tablet".
 - Čím více "bílých aktivních tablet" je vynecháno a čím blíže jsou vynechané tablety čtyřem žlutým tabletám s placebem, tím vyšší je riziko otěhotnění.

1.-7. den

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

8.-17. den

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

18.-24. den

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

1. Uživatelka by měla užít poslední vynechanou tabletu co nejdříve poté, co si na ni vzpomene, i kdyby měla užít dvě tablety současně. Poté bude pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu až do využívání aktivních tablet.

Čtyři tablety s placebem z poslední řady musí vyhodit. Rovnou musí začít s dalším blistrem. Není pravděpodobné, že by u uživatelky došlo ke krvácení z vysazení, dokud nevyužívá tablety z oddílu aktivních tablet ve druhém balení, může však u ní ve dnech, kdy užívá tablety, docházet ke špinění nebo průnikovému krvácení.

2. Ženě je také možné poradit, aby přestala užívat aktivní tablety z aktuálního blistru. Měla by pak užívat tablety s placebem z poslední řady maximálně 3 dny tak, aby celkový počet tablet placeba a vynechaných bílých tablet nebyl větší než 4, a pak pokračovat v dalším blistru.

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

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

Vynechání žlutých tablet s placebem

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

Doporučení v případě gastrointestinálních potíží

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

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

Jak posunout nebo oddálit krvácení

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

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

4.3. Kontraindikace

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

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

- Vysoké riziko arteriální tromboembolie v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze bylo-li spojené s vážnou hypertriglyceridemií.
- Závažné jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Diagnostikované nebo suspektní maligní nádory ovlivnitelné sexuálními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů).
- Přítomnost meningeomů nebo jejich výskyt v anamnéze.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování

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

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

Riziko žilní tromboembolie (VTE)

- Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilní tromboembolie (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Není zatím známo, jaká jsou rizika přípravku Zoely v porovnání s těmito přípravky s nižším rizikem. Rozhodnutí používat jakýkoli jiný přípravek než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno pouze po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravků kombinované hormonální antikoncepce, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že její riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání. Existují také některé důkazy, že riziko se zvyšuje, když je užívání CHC opětovně zahájeno po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.
- U žen, které nepoužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejich základních rizikových faktorech (viz níže).
- Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku (< 50 µg ethinylestradiolu) kombinované hormonální antikoncepce ukázaly, že z 10000 žen se u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.
- Odhaduje se, že z 10000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6 * vyvine VTE během jednoho roku.
- Není zatím známo, jaké je riziko VTE u CHC obsahující nomegestrol-acetát v kombinaci s estradiolem ve srovnání s rizikem u CHC obsahující levonorgestrel v nízké dávce.
- Tento počet VTE za rok u nízkodávkové CHC je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.
- VTE může být fatální v 1-2% případů.
- Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelů CHC v jiných krevních cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

* Střední bod rozmezí 5-7 na 10000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

Rizikové faktory VTE

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

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

Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m²)

- Při zvýšení BMI se značně zvyšuje riziko.
- Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.

Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší úraz.

Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory.

- V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít jiná antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.
- Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Zoely nebyl předem vysazen.

Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolie kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku)

- Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.

Další onemocnění související s VTE

- Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie

Vyšší věk

- Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolie v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o "Těhotenství a kojení" viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

Riziko arteriální tromboembolie (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

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

Vyšší věk

- Zvláště nad 35 let.

Kouření

Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.

Hypertenze

Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m²).

- Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko.
- Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.

Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolie kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).

- Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.

Migréna

- Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.

Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami

- Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematoses.

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo mdloby s nebo bez záchvatu.

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

Nádory

- Některé epidemiologické studie zaznamenaly zvýšené riziko rakoviny děložního hrdla u dlouhodobých uživatelék COC (> 5 let), ale je stále diskutováno, do jaké míry lze tuto skutečnost připisovat dalším vlivům sexuálního chování a ostatním faktorům, jako lidský papilloma virus (HPV). Epidemiologické údaje o riziku vzniku rakoviny děložního hrdla u uživatelék přípravku Zoely nejsou k dispozici.
- Při užívání vyšších dávek COC (50 µg ethinylestradiolu) se riziko karcinomu endometria a vaječnicků snižuje. Zda se to týká také COC s obsahem 17beta-estradiolu je třeba ještě potvrdit.
- V meta-analýze 54 epidemiologických studií bylo hlášeno lehce zvýšené relativní riziko (RR=1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen užívajících COC. Toto zvýšené riziko postupně mizí v průběhu 10 let po skončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let věku, je zvýšení počtu diagnostikovaných případů karcinomu prsu u současných a dřívějších uživatelék COC nízké ve srovnání s celkovým rizikem výskytu karcinomu prsu. Karcinom prsu diagnostikovaný u uživatelék je obvykle klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika může být časnější diagnóza karcinomu prsu u žen užívajících COC, biologický účinek COC nebo kombinace obojího.

- Ve vzácných případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Meningeom

- Při dlouhodobém užívání (několik let) nomegestrolu v monoterapii v dávkách 3,75 mg nebo 5 mg denně a vyšších byl zaznamenán výskyt meningeomu (jednotlivého i vícečetného). Pokud je meningeom diagnostikován u pacientky užívající přípravek Zoely, užívání přípravku má být ukončeno (viz bod 4.3).

Hepatitida C

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

Ostatní stavy

- U žen s hypertriglyceridemií, nebo u žen, které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.
- Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, je klinicky významný vzestup vzácný. Vztah mezi užíváním COC a klinickou hypertenzí nebyl zjištěn. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař COC vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.
- O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.
- U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogeny příznaky angioedému indukovat nebo exacerbovat.
- Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.
- Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahujících < 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště v prvních měsících užívání.
- V souvislosti s užíváním COC byla zaznamenána Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a zhoršení deprese.
- Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.
- Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměly tento léčivý přípravek užívat.
- Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Lékařské vyšetření / konzultace

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

dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

Snížená účinnost

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

Kontrola cyklu

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Laboratorní testy

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

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce

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

Vliv dalších léčivých přípravků na přípravek Zoely

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

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

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

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

Pokud současné podávání léku pokračuje i po doužívání aktivních tablet ve stávajícím blistru, následující blistr by měl být užíván ihned bez obvyklého intervalu placebo tablet. Současné podávání silných (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin) nebo mírných (např. flukonazol, diltiazem, erythromycin) inhibitorů CYP3A4 může zvýšit sérové koncentrace estrogenů nebo gestagenů.

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

Vliv přípravku Zoely na jiné léčivé přípravky

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

Další interakce

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

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání přípravku Zoely během těhotenství není indikováno.

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

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Šest multicentrických klinických studií trvajících až 1 rok bylo použito pro hodnocení bezpečnosti přípravku Zoely. Celkem 3434 žen ve věku od 18 do 50 let bylo do studií zařazeno a dokončilo 33828 cyklů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Všechny nežádoucí účinky léku jsou uvedeny podle třídy orgánového systému a četnosti; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$).

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: zvýšená chuť k jídlu, retence tekutin.

Vzácné: snížená chuť k jídlu.

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: /.

Časté: snížení libida, deprese / pokles nálady, změny nálady.

Vzácné: zvýšení libida.

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, migréna.

Vzácné: cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, poruchy pozornosti.

Poruchy oka

Vzácné: nesnášenlivost kontaktních čoček, suché oko.

Cévní poruchy

Méně časté: návaly horka.

Vzácné: žilní tromboembolie.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nevolnost.

Méně časté: abdominální distenze.

Vzácné: sucho v ústech.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: cholelitiáza, cholecystitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté: akné.

Méně časté: zvýšené pocení, alopecie, svědění, suchá kůže, zvýšený mazotok (seborea).

Vzácné: chloasma, hypertrichóza.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: pocit tíhy.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: abnormální krvácení z vysazení.

Časté: metrorhagie, menorhagie, bolest prsů, bolest v pánvi.

Méně časté: hypomenorea, otok prsů, galaktorea, děložní křeče, premenstruační syndrom, zvětšení prsů, dyspareunie, vulvovaginální suchost.

Vzácné: vaginální zápach, vulvovaginální diskomfort.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: podrážděnost, otok.

Vzácné: hlad.

Vyšetření

Časté: zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté: zvýšení hladiny jaterních enzymů.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webová stránka: www.sukl.cz/nahlasit-nejzadouci-ucinek. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

4.9. Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gestageny a estrogény, fixní kombinace.

ATC kód: G03A A14

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Ve dvou randomizovaných, otevřených studiích, které srovnávaly účinnost a bezpečnost, bylo léčeno více než 3200 žen po dobu 13 po sobě jdoucích cyklů pomocí přípravku Zoely a více než 1000 žen pomocí drospirenonu 3 mg - ethinylestradiolu 30 µg (režim 21/7).

Ve skupině užívající přípravek Zoely, bylo akné hlášeno u 15,4% žen (ve srovnání se 7,9% u porovnávací skupiny), nárůst hmotnosti byl hlášen u 8,6% žen (ve srovnání s 5,7% u porovnávací skupiny) a abnormální krvácení z vysazení (převažující absence krvácení z vysazení) bylo hlášeno u 10,5% žen (ve srovnání s 0,5% u porovnávací skupiny).

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

- Selhání metody: 0,40 (horní limit 95% intervalu spolehlivosti 1,03).
- Selhání metody a uživatelky: 0,38 (horní limit 95% intervalu spolehlivosti 0,97).

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

- Selhání metody: 1,22 (horní limit 95% intervalu spolehlivosti 2,18).
- Selhání metody a uživatelky: 1,16 (horní limit 95% intervalu spolehlivosti 2,08).

V randomizovaném, otevřeném klinickém hodnocení bylo přípravkem Zoely léčeno 32 žen po dobu 6 cyklů. Po ukončení užívání přípravku Zoely byl u 79% žen pozorován návrat ovulace v prvních 28 dnech po poslední užití tablety.

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

Pediatrická populace

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

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Nomegestrol-acetát

Absorpce

Perorálně podávaný nomegestrol-acetát se rychle vstřebává.

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

Linearita

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

Ustálený stav

Farmakokinetika nomegestrol-acetátu není ovlivněna SHBG.

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

Lékové interakce

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

Estradiol

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

Estradiol je rychle eliminován z cirkulace. V důsledku metabolismu a enterohepatální cirkulace se vyskytuje velká cirkulující zásoba estrogen sulfátů a glukuronidů. To vede k vysoce variabilnímu podle počátku upravenému eliminačnímu poločas estradiolu, který je kalkulovaný po intravenózním podání na 3,6 +/- 1,5 hodiny.

Ustálený stav

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

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

Vliv poruchy funkce ledvin

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

Vliv poruchy funkce jater

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

Etnické skupiny

Nebyly provedeny žádné oficiální studie hodnotící farmakokinetiku u etnických skupin.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity opakovaných dávek estradiolu, nomegestrol-acetátu nebo jejich kombinace prokázaly očekávané estrogení a gestagení účinky.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

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

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Krospovidon (E1201)
Mastek (E553b)
Magnesium-stearát (E572)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety (bílé aktivní potahované tablety)

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek (E553b)

Potahová vrstva tablety (žluté tablety s placebem)

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek (E553b)
Žlutý oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5. Druh obalu a velikost balení

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27.7.2011 / 21.4.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

9.6.2020

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