

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoely 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Weißer wirkstoffhaltige Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat).

Gelbe Placebo-Filmtabletten: Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil:

Jede weiße wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 57,71 mg Lactose-Monohydrat.

Jede gelbe Placebo-Filmtablette enthält 61,76 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Wirkstoffhaltige Filmtabletten: weiß, rund und auf beiden Seiten mit "ne" gekennzeichnet.

Placebo-Filmtabletten: gelb, rund und auf beiden Seiten mit "p" gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Obwohl keine Daten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, ist es unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Nomegestrolacetat und Estradiol beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Einnahme von Zoely

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

Beginn der Einnahme von Zoely

Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)

Die Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des normalen weiblichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Monatsblutung) zu beginnen. Auf diese Weise sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

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

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

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

Nach einem Abort im 1. Trimenon

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

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Mit der Einnahme sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist zusätzlich so lange eine Barrieremethode anzuwenden, bis für einen Zeitraum von 7 aufeinander folgenden Tagen weiße wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen wurden. Hatte die Anwenderin jedoch in der Zwischenzeit Geschlechtsverkehr, ist vor dem Beginn der Anwendung des KOK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

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

Wurde die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um nicht mehr als 12 Stunden überschritten, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Sobald sie

es bemerkt, sollte die Anwenderin diese Tablette sofort und die darauf folgenden Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen.

Wurde die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette länger als 12 Stunden über die übliche Einnahmezeit hinaus vergessen, ist möglicherweise kein vollständiger Konzeptionsschutz mehr gegeben. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Tag 1-7

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. In den nächsten 7 Tagen sollte zusätzlich eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Tag 8-17

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

Tag 18-24

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

1. Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen, bis die weißen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebotabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Es muss sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bis zum Abschnittsende der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Blisterpackung eine Abbruchblutung eintritt, allerdings sind an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, Durchbruch- oder Schmierblutungen möglich.
2. Der Anwenderin kann auch geraten werden, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abubrechen. Sie sollte dann bis zu 4 Tagen, einschließlich der Tage, an denen sie Tabletten vergessen hat, Placebotabletten aus der letzten Reihe einnehmen und anschließend mit der neuen Blisterpackung fortfahren.

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

Gelbe Placebotabletten vergessen

Der Konzeptionsschutz ist nicht eingeschränkt. Die gelben Tabletten aus der letzten (4.) Reihe der Blisterpackung können vernachlässigt werden. Die vergessenen Tabletten sollten jedoch verworfen werden um eine unbeabsichtigte Verlängerung der Placebophase zu vermeiden.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

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

Bei Erbrechen innerhalb von 3-4 Stunden nach Einnahme einer weißen Tablette sollte so bald wie möglich eine neue Tablette eingenommen werden. Falls möglich sollte die neue Tablette innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit eingenommen werden. Vergehen mehr als 12 Stunden, sind die Hinweise zu vergessenen Tabletten anzuwenden, wie im Abschnitt 4.2 "Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme" beschrieben. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss/müssen die zusätzliche(n) weiße(n) Tablette(n) einer weiteren Packung entnommen werden.

Verschiebung oder Verzögerung der Monatsblutung

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

Um die Monatsblutung auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als es die Anwenderin durch ihr aktuelles Einnahmeschema gewöhnt ist, kann man ihr empfehlen, die bevorstehende Phase mit gelben Placebotabletten um maximal 4 Tage zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto höher das Risiko, dass keine Abbruchblutung eintritt. Während der Einnahme der folgenden Packung können jedoch Durchbruch- und Schmierblutungen (wie bei einer Verzögerung der Monatsblutung) auftreten.

4.3 Gegenanzeigen

KOKs dürfen bei Vorliegen einer der nachstehenden Bedingungen nicht angewendet werden. Da für 17 β -Estradiol-haltige KOKs noch keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden die Gegenanzeigen für Ethinylestradiol-haltige KOKs auch für die Anwendung von Zoely als anwendbar erachtet. Sollte eine der folgenden Bedingungen erstmalig während der Anwendung von Zoely eintreten, so muss das Arzneimittel unverzüglich abgesetzt werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Zoely.
- Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie).
- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt) oder Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacke, Angina pectoris).
- Bestehender oder vorausgegangener Schlaganfall.
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese.
- Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder eine arterielle Thrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen;
 - schwere Hypertonie;
 - schwere Dyslipoproteinämie.
- Erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie aktivierte Protein-C-(APC)-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomozysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans).

- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis in Verbindung mit schwerer Hypertriglyzeridämie.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben.
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne).
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust).
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Bei Vorliegen einer der nachfolgend aufgeführten Bedingungen/Risikofaktoren sollte der Nutzen der Anwendung von Zoely gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Anwenderin abgewogen und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich für die Einnahme von Zoely entscheidet. Bei Aggravierung, Exazerbation oder erstmaligem Auftreten einer dieser Bedingungen oder Risikofaktoren sollte die Anwenderin ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Zoely abgebrochen werden soll. Alle nachfolgend aufgeführten Daten basieren auf epidemiologischen Daten, erhoben mit KOKs, die Ethinylestradiol enthalten. Zoely enthält 17 β -Estradiol. Da für KOKs, die Estradiol enthalten, bisher keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden diese Warnhinweise für die Anwendung von Zoely als anwendbar erachtet.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

- Jedes KOK (einschließlich Zoely) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums am höchsten.
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass sich die VTE-Inzidenz bei Frauen, bei denen keine VTE-Risikofaktoren bekannt sind, und die kombinierte orale Kontrazeptiva mit Estrogen in niedriger Dosierung (<50 μ g Ethinylestradiol) anwenden, in einem Bereich von 20 Fällen pro 100.000 Frauenjahre (bei KOKs, die Levonorgestrel enthalten) bis 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre (bei KOKs, die Desogestrel/Gestoden enthalten) bewegt. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre und 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften. In 1-2 % der Fälle verläuft eine VTE tödlich. Es ist nicht bekannt, wie Zoely das VTE-Risiko beeinflusst im Vergleich zu anderen KOKs.
- Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KOKs auch mit einem erhöhten Risiko arterieller Thromboembolien (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) in Verbindung gebracht.
- Bei Anwenderinnen von KOK wurde extrem selten von Thrombosen in anderen Blutgefäßen, z. B. in den Leber-, Mesenterial-, Nieren-, Hirn- oder Netzhautvenen und -arterien berichtet. Es besteht kein Konsens darüber, ob das Auftreten solcher Ereignisse in Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs steht.
- Zu den möglichen Symptomen einer venösen oder arteriellen Thrombose oder eines Schlaganfalls gehören u. a.:
Ungewöhnliche unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellungen; plötzlich auftretende heftige Schmerzen im Brustkorb mit oder ohne Ausstrahlen in den linken Arm; unvermittelt auftretende Atemnot; plötzlich auftretender Husten; ungewöhnliche, starke und persistierende Kopfschmerzen; plötzlicher partieller oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Diplopie; undeutliche Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalen Anfall; plötzlich auftretendes Schwächegefühl oder starke Gefühllosigkeit in einer Körperhälfte oder in einem Körperteil; motorische Störungen; "akutes" Abdomen.
- Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse bei Anwenderinnen von KOK steigt mit:
 - zunehmendem Alter;
 - einer positiven Familienanamnese (z. B. Auftreten von venösen Thrombosen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine erbliche Prädisposition

- vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums entschieden wird;
- längerfristiger Immobilisierung, großen chirurgischen Eingriffen, operativen Eingriffen an den Beinen oder ausgedehnten Traumen. In diesen Fällen ist es ratsam, das orale Kontrazeptivum abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung zu beginnen. Eine antithrombotische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, falls das KOK vorher nicht abgesetzt wurde.
 - Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m²).
 - Es herrscht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikosis und oberflächlichen Thrombophlebitis bei der Entstehung einer Venenthrombose.
 - Das Risiko arterieller thromboembolischer Komplikationen oder eines Schlaganfalls bei Anwenderinnen von KOK steigt mit:
 - zunehmendem Alter;
 - Rauchen (mit steigendem Nikotinkonsum und zunehmendem Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen jenseits des 35. Lebensjahres. Frauen über 35 Jahre sind strikt anzuweisen nicht zu rauchen, wenn sie ein KOK anwenden möchten);
 - Dyslipoproteinämie;
 - Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m²);
 - Hypertonie;
 - Migräne;
 - Herzklappenerkrankung;
 - Vorhofflimmern;
 - einer positiven Familienanamnese (Auftreten von arteriellen Thrombosen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums entschieden wird.
 - Andere Erkrankungen, die mit kardiovaskulären Störungen assoziiert werden, sind u. a. Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.
 - Das im Wochenbett erhöhte thromboembolische Risiko muss berücksichtigt werden (Informationen bezüglich "Schwangerschaft und Stillzeit" siehe Abschnitt 4.6).
 - Eine zunehmende Häufigkeit oder Schwere von Migräne während der Anwendung von KOK (was möglicherweise ein Prodrom zerebrovaskulärer Störungen sein könnte) kann Grund für das sofortige Absetzen von Zoely sein.

Anwenderinnen von KOKs sollten strikt angewiesen werden, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose muss die Anwendung des KOK abgebrochen werden. Aufgrund der Teratogenität einer Therapie mit Antikoagulantien (Cumarinen) sollte ein adequater Konzeptionsschutz veranlasst werden.

Tumoren

- In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOKs (>5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieser Befund beeinflussenden Effekten des Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuschreiben ist. Für die Anwendung von Zoely liegen keine epidemiologischen Studien zum Zervixkarzinomrisiko vor.
- Bei Anwendung hoch dosierter KOKs (50 µg Ethinylestradiol) besteht ein verringertes Risiko für ein Endometriumkarzinom oder ein Ovarialkarzinom. Ob dies auch für KOKs zutrifft, die 17β-Estradiol enthalten, bleibt zu beweisen.
- Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR=1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOKs anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK

eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die jemals ein KOK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen von KOK, den biologischen Wirkungen von KOKs oder einer Kombination beider Faktoren liegen.

- In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOKs gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOKs einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Anwendung von KOKs möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
- Obwohl unter der Anwendung von KOKs bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und klinisch manifester Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von KOK zu einer anhaltenden, klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung, sollte der Arzt vorsichtshalber vorübergehend einen Einnahmestopp verordnen und eine antihypertensive Behandlung einleiten. Die neuerliche Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von KOK berichtet, doch lassen die verfügbaren Daten keine kausalen Schlüsse zu: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOKs abgesetzt werden.
- Obwohl KOKs einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOKs (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die KOK einnehmen, besonders während der ersten Monate der Anwendung sorgfältig überwacht werden.
- Verschlimmerung einer Depression, eines Morbus Crohn und einer Colitis ulcerosa sind in Zusammenhang mit der Anwendung von KOK gebracht worden.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOKs Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten oder neuerlichen Anwendung von KOK muss eine ausführliche Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und, falls klinisch angezeigt, eine körperliche Untersuchung unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die Anwenderin sollte auch darauf hingewiesen werden, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen und die gegebenen Anwendungshinweise zu befolgen. Die

Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den geltenden Untersuchungsrichtlinien entsprechen und individuell auf die Anwenderin abgestimmt werden. Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass orale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOKs kann beeinträchtigt sein z. B. bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Zykluskontrolle

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Zoely

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

Beispiele für Wirkstoffe, die Leberenzyme induzieren und dadurch die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen sind: Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin und Arzneimittel oder pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten und, in geringerem Maße, Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat und Griseofulvin. Auch HIV-Protease-Inhibitoren mit einem induzierenden Potential (z. B. Ritonavir und Nelfinavir) und Nicht-Nukleosid-

Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin und Efavirenz) können den Leberstoffwechsel beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren, sollte während der Anwendung derartiger Begleitmedikation und die darauf folgenden 28 Tage eine Barrieremethode angewendet werden. Bei Langzeitanwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren, sollte ein anderer Konzeptionsschutz in Betracht gezogen werden.

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

Einfluss von Zoely auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneimittel beeinflussen. Besonders zu beachten sind Wechselwirkungen mit Lamotrigin.

Labortests

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zoely darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mit Zoely durchgeführt. Bei Anwendern von KOKs wurde jedoch kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, die bei Anwenderinnen von Zoely als möglicherweise in Zusammenhang mit der Anwendung stehend berichtet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Terminologie ¹			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitzunahme, Flüssigkeitsretention	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen		verminderte Libido, Depression/depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen		gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Migräne		Aufmerksamkeitsstörungen
Augenerkrankungen				Kontaktlinsenunverträglichkeit/trockenes Auge
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	aufgetriebener Bauch	Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholelithiasis, Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne		Hyperhidrose, Alopezie, Pruritus, trockene Haut, Seborrhoe	Chloasma, Hypertrichose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Gefühl der Schwere	

Systemorganklasse	Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Terminologie ¹			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	anormale Abbruchblutung	Metrorrhagie, Menorrhagie, Brustschmerz, Unterbauchschmerz	Hypomenorrhoe, Brustschwellung, Galaktorrhoe, Uterusspasmen, prämenstruelles Syndrom, Knoten in der Brust, Dyspareunie, vulvovaginale Trockenheit	vaginale Geruchsbildung, vulvovaginale Beschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Reizbarkeit, Ödeme	Hunger
Untersuchungen		Gewichtszunahme	erhöhte Leberenzyme	

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

Beschreibung einiger Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, wird über eine Reihe von Nebenwirkungen berichtet, die detaillierter im Abschnitt 4.4 erläutert werden.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

In zwei randomisierten, unverblindeten, vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurden mehr als 3.200 Frauen über einen Zeitraum von bis zu 13 aufeinander

folgenden Zyklen mit Zoely und mehr als 1.000 Frauen mit Drospirenon 3 mg – Ethinylestradiol 30 µg (Therapieschema 21/7) behandelt.

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

In der in der Europäischen Union mit Zoely durchgeführten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl Indices in der Altersgruppe von 18-35 Jahre errechnet:

Methodenversagen: 0,40 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 1,03)

Methodenversagen und Anwendungsfehler: 0,38 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 0,97)

In der in den Vereinigten Staaten mit Zoely durchgeführten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl Indices in der Altersgruppe von 18-35 Jahre errechnet:

Methodenversagen: 1,22 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,18)

Methodenversagen und Anwendungsfehler: 1,16 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,08)

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

Bei 79 % der Frauen wurde das Einsetzen der Ovulation während der ersten 28 Tagen nach der letzten Tabletteneinnahme beobachtet.

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren.

Verfügbare Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nomegestrolacetat

Resorption

Oral angewendetes Nomegestrolacetat wird rasch resorbiert.

Maximale Nomegestrolacetat-Plasmakonzentrationen von circa 7 ng/ml werden 2 h nach Einmalgabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Nomegestrolacetat nach Einmalgabe beträgt 63 %. Die Aufnahme von Nahrungsmittel zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Nomegestrolacetat.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearität

Es wurde beobachtet, dass die Linearität der Dosis in einem Bereich von 0,625–5 mg liegt (bewertet bei fertilen und postmenopausalen Frauen).

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Nomegestrolacetat wird nicht vom SHBG beeinflusst.

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

Arzneimittel-Wechselwirkungen

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

Estradiol

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Orales exogenes Estradiol wird weitgehend metabolisiert. Der Metabolismus von exogenem und endogenem Estradiol ist ähnlich. Estradiol wird rasch im Darm und in der Leber in verschiedene Metabolite transformiert, hauptsächlich in Estron, die anschließend konjugiert werden und den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen. Zwischen Estradiol, Estron und dem Estron-Sulfat besteht auf Grund der verschiedenen Enzymaktivitäten, einschließlich der Estradiol-Dehydrogenasen, Sulfotransferasen und der Aryl-Sulfatasen ein dynamisches Fließgleichgewicht. Oxidation von Estron und Estradiol involvieren Zytochrom-P450-Enzyme, hauptsächlich CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatisch), CYP3A4, CYP3A5, und CYP1B1 und CYP2C9.

Elimination

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

Steady-State-Bedingungen

Maximale Serumkonzentrationen von Estradiol betragen circa 90 pg/ml und werden innerhalb von 6 h nach Applikation erreicht. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen betragen 50 pg/ml und diese

Estradiol-Spiegel entsprechen denen in der frühen und der späten Phase des weiblichen Menstruationszyklus.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Auswirkung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Auswirkung bei eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Zoely zu untersuchen. Bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion könnten Steroidhormone jedoch schlecht metabolisiert werden.

Ethnische Gruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten und gelbe Placebo-Filmtabletten)

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Crospovidon (E1201)

Talkum (E553b)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten)

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum (E553b)

Filmüberzug (gelbe Placebo-Filmtabletten)

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum (E553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 28 und 84 (3 x 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Theramex S.r.l.

Via Messina 38

20154 Milano

Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/690/001

EU/1/11/690/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 27. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**

- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Organon (Ireland) Ltd.
Drynam Road
Swords
Co. Dublin
Irland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System wie in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten wie in Version 6.0 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
84 (3 x 28) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:
Theramex S.r.l.
Via Messina 38
20154 Milano
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/690/001 28 Filmtabletten
EU/1/11/690/002 84 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

zoely

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Theramex S.r.l.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

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

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

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

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

Tagesetikett

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

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

SO MO DI MI DO FR SA
MO DI MI DO FR SA SO
DI MI DO FR SA SO MO
MI DO FR SA SO MO DI
DO FR SA SO MO DI MI
FR SA SO MO DI MI DO
SA SO MO DI MI DO FR

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

SO MO DI MI DO FR SA
MO DI MI DO FR SA SO
DI MI DO FR SA SO MO
MI DO FR SA SO MO DI
DO FR SA SO MO DI MI
FR SA SO MO DI MI DO
SA SO MO DI MI DO FR

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

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

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Zoely und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Zoely beachten?
 - Zoely darf nicht angewendet werden
 - Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Zoely ist erforderlich
 - Wann sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen
 - Blutgerinnsel (Thrombose)
 - Krebs
 - Labortests
 - Anwendung bei Jugendlichen
 - Bei Anwendung von Zoely mit anderen Arzneimitteln
 - Schwangerschaft und Stillzeit
 - Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
 - Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Zoely
3. Wie ist Zoely anzuwenden?
 - Wann und wie werden die Tabletten eingenommen
 - Wie gehen Sie vor, wenn Sie Zoely zum ersten Mal einnehmen
 - Wenn Sie zu viel von Zoely eingenommen haben (Überdosierung)
 - Wenn Sie die Einnahme von Zoely vergessen haben
 - Wenn Sie erbrechen oder schweren Durchfall haben
 - Wenn Sie Ihre Periode hinauszögern möchten
 - Wenn Sie den ersten Tag Ihrer Periode ändern wollen
 - Wenn unerwartete Blutungen auftreten
 - Wenn eine oder mehrere Perioden ausgeblieben sind
 - Wenn Sie die Einnahme von Zoely beenden
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zoely aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ZOELY UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

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

- Alle 24 weißen Filmtabletten sind wirkstoffhaltige Tabletten, die eine kleine Menge von zwei verschiedenen weiblichen Hormonen enthalten. Dies sind Nomegestrolacetat (ein Gelbkörperhormon) und Estradiol (ein Östrogen).
- Die 4 gelben Tabletten sind wirkstofffreie Tabletten, die keine Hormone enthalten und Placebotabletten genannt werden.
- Empfängnisverhütende Pillen, die, wie Zoely, zwei verschiedene Hormone enthalten, werden "kombinierte Pillen" genannt.

- Zoely enthält das Östrogen Estradiol, das mit dem natürlichen Hormon, das während eines Monatszyklus von Ihren Eierstöcken produziert wird, identisch ist.
- Zoely enthält das Gestagen Nomegestrolacetat, das sich vom Hormon Progesteron ableitet. Progesteron wird während eines Monatszyklus von Ihren Eierstöcken produziert.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ZOELY BEACHTEN?

Allgemeine Hinweise

Bevor Sie mit der Einnahme von Zoely beginnen können, wird Ihnen Ihr Arzt einige Fragen zu Ihrer eigenen Krankengeschichte und zu jener naher Verwandter stellen. Außerdem wird der Arzt den Blutdruck messen und, je nach persönlichem Zustand, möglicherweise weitere Tests durchführen.

In dieser Gebrauchsinformation werden verschiedene Situationen beschrieben, in denen Sie die Pilleneinnahme abbrechen müssen oder in denen die Pille weniger wirksam sein kann. In diesen Situationen sollten Sie keinen Geschlechtsverkehr haben oder zusätzlich nichthormonelle Verhütungsmethoden wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode anwenden. Verwenden Sie nicht die Kalender- oder Temperaturmethode. Diese Methoden können unzuverlässig sein, da die Pille die monatlichen Temperaturschwankungen und Veränderungen des Gebärmutter Schleims, die während des Monatszyklus auftreten, beeinflusst.

Wie andere hormonelle Verhütungsmittel bietet Zoely keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

Zoely darf nicht eingenommen werden

In einigen Situationen **dürfen Sie keine** kombinierte Pille anwenden.

Sprechen Sie, bevor Sie mit der Anwendung von Zoely beginnen, mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Gegebenheiten auf Sie zutrifft. Ihr Arzt könnte Ihnen dann raten, eine andere (nichthormonelle) Verhütungsmethode anzuwenden:

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Estradiol oder Nomegestrolacetat oder einen der sonstigen Bestandteile von Zoely sind;
- wenn Sie ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß (eine venöse Thrombose) Ihrer Beine, Ihrer Lunge (Lungenembolie) oder einem anderen Organ haben (oder jemals hatten). Im Abschnitt 2 "Blutgerinnsel (Thrombose)" sind die möglichen Anzeichen für die Bildung eines Blutgerinnsels beschrieben;
- wenn Sie jemals einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten;
- wenn sich bei Ihnen Umstände zeigen (oder jemals gezeigt haben), die erste Anzeichen sein könnten für einen Herzinfarkt (wie z. B. Angina pectoris, die schwere Brustschmerzen verursacht), oder einen Schlaganfall (wie z. B. transitorische ischämische Attacke [eine TIA – ein leichter, vorübergehender Schlaganfall]);
- wenn Sie eine Krankheit haben, die das Risiko zur Entstehung eines Gerinnsels in den Arterien erhöht. Dies trifft für folgende Krankheiten zu:
 - Zuckerkrankheit mit Gefäßveränderungen
 - sehr hoher Blutdruck
 - sehr hohe Blutfettwerte (Cholesterin oder Triglyzeride);
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die die Blutgerinnung beeinflusst, wie z. B. Protein-C-Mangel;
- wenn Sie an einem bestimmten Typ von Migräne, der sogenannten "Migräne mit Aura", leiden (oder litten);
- wenn Sie eine Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) verbunden mit hohen Blutfettwerten haben (oder hatten);
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben (oder hatten) und die Leberfunktion noch eingeschränkt ist;
- wenn Sie einen gutartigen oder bösartigen Tumor der Leber haben (oder hatten);
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Krebs in den Geschlechtsorganen haben (oder hatten) oder wenn der Verdacht darauf besteht;

- wenn bei Ihnen nicht abgeklärte Blutungen aus der Scheide auftreten.

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Zoely ist erforderlich

Wann sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf:

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

Brechen Sie die Tabletteneinnahme ab und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie mögliche Anzeichen eines Blutgerinnsels bemerken. Die Anzeichen sind beschrieben im Abschnitt 2 "Blutgerinnsel (Thrombose)".

In einigen Situationen ist während der Anwendung von kombinierten Pillen **besondere Vorsicht geboten**.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn eine der folgenden Gegebenheiten auf Sie zutrifft. Sie müssen Ihrem Arzt auch sagen, ob sich diese während der Anwendung von Zoely entwickelt oder verschlechtert hat.

- wenn Sie ein angeborenes Angioödem haben. Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Sie Symptome eines Angioödems bemerken, wie Schwellungen des Gesichts, der Zunge und/oder des Rachens und/oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Nesselsucht verbunden mit Atemproblemen. Produkte, die Östrogene enthalten, können Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- wenn in der nahen Verwandtschaft jemand Brustkrebs hat oder hatte;
- wenn Sie an einer Epilepsie leiden (siehe Abschnitt 2 "Bei Anwendung von Zoely mit anderen Arzneimitteln");
- wenn Sie eine Lebererkrankung (z. B. Gelbsucht) oder Gallenblasenerkrankung (z. B. Gallensteine) haben;
- wenn Sie zuckerkrank sind;
- wenn Sie eine Depression haben;
- wenn Sie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung) haben;

- wenn Sie SLE (systemischer Lupus erythematoses; eine Krankheit, die Ihr Immunsystem betrifft) haben;
- wenn Sie unter HUS (hämolytisch-urämisches Syndrom; eine Blutgerinnungskrankheit, die zu Nierenversagen führt) leiden;
- wenn Sie Sichelzellenanämie haben (eine Erbkrankheit der roten Blutkörperchen);
- wenn Sie erhöhte Blutfettwerte (Hypertriglyzeridämie) haben, oder eine familiäre Vorbelastung für dieses Krankheitsbild besteht (familiäre Hypertriglyzeridämie). Ist dies der Fall, so könnte bei Ihnen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) bestehen, wenn Sie kombinierte Pillen anwenden;
- wenn bei Ihnen eine Erkrankung erstmals auftrat oder sich während einer Schwangerschaft oder der vorangegangenen Anwendung von Sexualhormonen verschlechterte: z. B. Hörverlust, Porphyrie (eine Blutkrankheit), Herpes gestationis (während der Schwangerschaft auftretender Hautausschlag mit Bläschenbildung), Chorea minor (eine Erkrankung der Nerven mit unwillkürlich auftretenden Bewegungen) (siehe Abschnitt 2 "Wann sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen");
- wenn Sie Chloasma (gelblich-braune Pigmentflecken, sogenannte "Schwangerschaftsflecken", insbesondere im Gesicht) haben (oder hatten). Wenn ja, dann sollten Sie übermäßiges Sonnenlicht oder UV-Strahlung meiden;
- wenn Sie operiert werden oder wenn Sie für längere Zeit bewegungseingeschränkt sind (siehe Abschnitt 2 "Blutgerinnsel (Thrombose)").

Blutgerinnsel (Thrombose)

Blutgerinnsel in einer Vene

Ein Blutgerinnsel in einer Vene (eine sogenannte "venöse Thrombose") kann die Vene verstopfen. Dies kann in den Venen der Beine, der Lunge (eine Lungenembolie) oder anderen Organen vorkommen.

Frauen, die eine kombinierte Pille anwenden, haben ein höheres Risiko ein solches Gerinnsel zu entwickeln, als Frauen, die keine kombinierte Pille einnehmen. Das Risiko für die Entstehung venöser Blutgerinnsel ist während des ersten Jahres der Anwendung der Pille am höchsten. Es ist jedoch nicht so hoch wie das Risiko, dass während einer Schwangerschaft ein Blutgerinnsel auftritt. Bei Anwenderinnen einer kombinierten Pille steigt das Risiko, dass sich Blutgerinnsel in einer Vene bilden:

- mit zunehmendem Alter;
- wenn ein naher Verwandter in jungem Alter ein Blutgerinnsel in den Beinen, der Lunge oder in einem anderen Organ hatte;
- wenn Sie Übergewicht haben;
- wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen, oder wenn Sie auf Grund einer Verletzung oder Krankheit für längere Zeit bewegungseingeschränkt sind, oder wenn Sie ein Gipsbein haben.

Trifft dies auf Sie zu, ist es wichtig, dass Sie Ihrem Arzt sagen, dass Sie Zoely anwenden, denn es könnte sein, dass die Anwendung abgebrochen werden muss. Es kann sein, dass Sie Ihr Arzt anweist, die Anwendung des hormonellen Verhütungsmittels einige Wochen vor der Operation oder während der Zeit, in der Sie weniger mobil sind, zu unterbrechen. Ihr Arzt wird Ihnen auch sagen, wann Sie die Anwendung von Zoely fortsetzen können, nachdem Sie wieder mobil sind.

Blutgerinnsel in einer Arterie

Ein Blutgerinnsel in einer Arterie kann zu ernsthaften Problemen führen. Zum Beispiel könnte ein Blutgerinnsel in einer Arterie im Herzen einen Herzinfarkt oder in einer Arterie im Gehirn einen Schlaganfall verursachen.

Die Anwendung einer kombinierten Pille wurde in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Blutgerinnsel in den Arterien gebracht. Dieses Risiko steigt weiter an:

- mit zunehmendem Alter;
- **wenn Sie rauchen;**

Wenn Sie ein hormonelles Verhütungsmittel wie Zoely anwenden, wird Ihnen dringend angeraten, mit dem Rauchen aufzuhören, besonders dann, wenn Sie älter als 35 Jahre sind;

- wenn Sie Übergewicht haben;
- wenn Sie einen hohen Blutdruck haben;
- wenn ein naher Verwandter in jüngeren Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatte;
- wenn Sie hohe Blutfettwerte haben (Cholesterin oder Triglyzeride);
- wenn Sie an Migräne leiden;
- wenn Sie Herzprobleme haben (Herzklappenfehler, Herzrhythmusstörungen).

Symptome von Blutgerinnseln

Brechen Sie die Tabletteneinnahme ab und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie mögliche Anzeichen eines Blutgerinnsels bemerken wie:

- ungewöhnlicher plötzlicher Husten;
- starke Schmerzen in der Brust, die in den linken Arm ausstrahlen können;
- Atemnot;
- jegliche ungewöhnliche, starke oder lang anhaltende Kopfschmerzen oder Verschlimmerung einer Migräne;
- teilweiser oder kompletter Ausfall des Sehvermögens oder Doppeltsehen;
- undeutliche Sprache oder Schwierigkeiten beim Sprechen;
- plötzliche Veränderungen des Hörvermögens, des Geruchs- oder Geschmackssinns;
- Schwindel oder Ohnmacht;
- Schwäche- oder Taubheitsgefühl in einem Körperteil;
- starke Bauchschmerzen;
- starke Schmerzen oder Schwellungen in einem Bein.

Nicht immer kommt es nach einem Blutgerinnsel zur vollständigen Genesung. In seltenen Fällen treten ernsthafte, andauernde Körperbehinderungen auf oder das Blutgerinnsel führt zum Tod.

Unmittelbar nach einer Geburt besteht ein erhöhtes Risiko, ein Blutgerinnsel zu entwickeln. Deshalb befragen Sie Ihren Arzt, wie bald nach der Geburt Sie mit der Einnahme einer kombinierten Pille beginnen können.

Krebs

Brustkrebs wurde bei Frauen, die kombinierte Pillen anwenden, geringfügig häufiger gefunden. Es ist jedoch nicht bekannt, ob dies auf die kombinierten Pillen zurückzuführen ist. Dies kann zum Beispiel auch darauf zurückzuführen sein, dass Tumore vermehrt bei Frauen, die die kombinierte Pille einnehmen, gefunden werden, weil sie sich öfter ärztlich untersuchen lassen. Nach Absetzen der kombinierten Pille nimmt das erhöhte Risiko allmählich ab.

Es ist wichtig, dass Sie regelmäßig Ihre Brüste untersuchen, und Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Knoten ertasten. Berichten Sie Ihrem Arzt auch, wenn eine nahe Verwandte Brustkrebs hat oder jemals hatte (siehe Abschnitt 2 "Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Zoely ist erforderlich").

Bei Pillenanwenderinnen wurde selten über gutartige (nicht krebsartige) Lebertumore und noch seltener über bösartige (krebsartige) Lebertumore berichtet. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn bei Ihnen ungewöhnlich starke Bauchschmerzen auftreten.

Gebärmutterhalskrebs wird durch eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) verursacht. Es wurde berichtet, dass dieses öfter bei Frauen auftritt, die die Pille über einen langen Zeitraum eingenommen haben. Es ist unbekannt, ob dieser Befund auf die Anwendung hormoneller Verhütungsmittel oder andere Faktoren, wie unterschiedliches Sexualverhalten, zurückzuführen ist.

Labortests

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

Anwendung bei Jugendlichen

Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Zoely bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nicht vor.

Bei Anwendung von Zoely mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder pflanzliche Arzneimittel handelt.

Informieren Sie außerdem jeden anderen Arzt oder Zahnarzt, der Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreibt (bzw. Ihren Apotheker), dass Sie Zoely anwenden. Diese können Ihnen auch sagen, ob Sie zusätzliche Mittel zur Empfängnisverhütung (Barrieremethode) anwenden müssen und falls ja, wie lange.

- Es gibt Arzneimittel, die die empfängnisverhütende Wirkung von Zoely herabsetzen oder unerwartete Blutungen auslösen. Dies ist bekannt für Arzneimittel zur Behandlung von:
 - Epilepsie (z. B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamat);
 - Tuberkulose (z. B. Rifampicin);
 - HIV-Infektionen (z. B. Ritonavir, Nevirapin, Nelfinavir, Efavirenz);
 - anderen Infektionen (z. B. Griseofulvin);
 - Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge (Bosentan).
- Das pflanzliche Produkt Johanniskraut kann ebenfalls die Wirksamkeit von Zoely herabsetzen. Fragen Sie zuerst Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Zoely pflanzliche Produkte anwenden wollen, die Johanniskraut enthalten.
- Einige Arzneimittel können die Wirkstoffkonzentrationen von Zoely im Blut erhöhen. Die Wirksamkeit der Pille bleibt bestehen, informieren Sie jedoch Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzkrankungen anwenden wollen, die Ketoconazol enthalten.
- Zoely kann auch Einfluss auf die Wirksamkeit anderer Arzneimittel haben - wie zum Beispiel auf das Anti-Epileptikum Lamotrigin.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Die Anwendung von Zoely während der Stillzeit wird üblicherweise nicht empfohlen. Wenn Sie während der Stillzeit die Pille anwenden wollen, so besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Vor der Einnahme von Arzneimitteln fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Zoely Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Zoely

Zoely enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST ZOELY ANZUWENDEN?

Wann und wie werden die Tabletten eingenommen

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

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

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

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

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

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

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

Wenn Sie im vergangenen Monat kein hormonelles Empfängnisverhütungsmittel angewendet haben

Beginnen Sie mit der Einnahme von Zoely am ersten Tag Ihres Monatszyklus (d. h. am ersten Tag Ihrer Regelblutung). Zoely beginnt sofort zu wirken. Sie müssen keine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie von einem anderen kombinierten hormonellen Empfängnisverhütungsmittel wechseln (kombinierte Pille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Sie können mit der Einnahme von Zoely nach dem Tag beginnen, an dem Sie die letzte Tablette aus der Blisterpackung der bisher verwendeten Pille eingenommen haben (das bedeutet: ohne tablettenfreie Pause). Enthält die Blisterpackung der bisher verwendeten Pille auch Tabletten ohne Wirkstoff (Placebotabletten), können Sie mit der Einnahme von Zoely nach dem Tag beginnen, an dem Sie die letzte **wirkstoffhaltige** Tablette eingenommen haben (wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Tablette dies ist, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker). Sie können auch später mit der Einnahme von Zoely beginnen, spätestens jedoch am Tag folgend der üblichen tablettenfreien Pause Ihrer bisher verwendeten Pille (oder nach dem Tag, an dem Sie die letzte wirkstofffreie Tablette Ihrer bisher verwendeten Pille eingenommen haben). Haben Sie bisher einen Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so ist es am besten, wenn Sie mit der Anwendung von Zoely an dem Tag beginnen, an dem der Vaginalring oder das Pflaster entfernt wird. Sie können die Einnahme auch spätestens an dem Tag beginnen, an dem Sie die Anwendung eines neuen Vaginalrings oder eines Pflasters starten würden.

Wenn Sie diese Anweisungen befolgen, ist es nicht notwendig, dass Sie eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie von einer reinen Gestagen-Pille (Minipille) wechseln

Sie können die Einnahme der Minipille an jedem beliebigen Tag beenden und am nächsten Tag mit der Anwendung von Zoely beginnen. Benutzen Sie aber während der ersten 7 Tage der Anwendung

von Zoely zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung, wenn Sie Geschlechtsverkehr haben.

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

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

Nach einer Geburt

Sie können mit der Einnahme von Zoely zwischen dem 21. und 28. Tag nach der Geburt beginnen. Beginnen Sie später als 28 Tage nach der Geburt, so wenden Sie während der ersten 7 Tage der Anwendung von Zoely zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung an. Hatten Sie nach der Geburt Geschlechtsverkehr bevor Sie mit der Einnahme von Zoely beginnen, so sollten Sie eine Schwangerschaft sicher ausschließen können oder Ihre nächste Periode abwarten. Wenn Sie nach einer Geburt stillen und mit der Anwendung von Zoely beginnen wollen, beachten Sie bitte auch Abschnitt 2 "Schwangerschaft und Stillzeit". Wenn Sie sich nicht sicher sind, wann Sie beginnen können, fragen Sie Ihren Arzt.

Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch

Befolgen Sie den Rat Ihres Arztes.

Wenn Sie zu viel von Zoely eingenommen haben

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

Wenn Sie die Einnahme von Zoely vergessen haben

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

- Wenn Sie die übliche Einnahmezeit um **weniger als 12 Stunden** überschritten haben, ist die Wirksamkeit der Pille noch gegeben. Nehmen Sie die Tablette sobald Sie daran denken ein, und nehmen Sie die nächsten Tabletten wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn Sie die übliche Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten haben, kann die Wirksamkeit der Pille eingeschränkt sein. Je mehr aufeinander folgende Tabletten Sie vergessen haben, desto höher ist das Risiko, dass der Verhütungsschutz beeinträchtigt ist. Das Risiko, schwanger zu werden, ist besonders hoch, wenn Sie die **weißen** wirkstoffhaltigen Tabletten am Anfang oder am Ende der Blisterpackung vergessen. Deshalb sollten Sie die nachstehenden Anweisungen befolgen.

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

Nehmen Sie die letzte weiße wirkstoffhaltige Tablette die vergessen wurde sofort ein, sobald Sie es bemerken (auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind), und nehmen Sie die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. In den nächsten 7 Tagen ist jedoch eine Barrieremethode als zusätzliche Schutzmaßnahme anzuwenden.

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

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

Nehmen Sie die letzte Tablette, die vergessen wurde, sofort ein, sobald Sie es bemerken (auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind), und nehmen Sie die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein. Der Empfängnisschutz ist nicht beeinträchtigt und Sie müssen keine

zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden. Haben Sie jedoch mehr als eine Tablette vergessen, so wenden Sie 7 Tage zusätzliche Schutzmaßnahmen an.

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

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

Es gibt zwei Möglichkeiten, wie vorgegangen werden kann:

Möglichkeit 1)

Nehmen Sie die letzte weiße wirkstoffhaltige Tablette, die vergessen wurde, sofort ein, sobald Sie es bemerken (auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind), und nehmen Sie die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein. Beginnen Sie eine neue Blisterpackung, sobald Sie die weißen wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung aufgebraucht haben, d. h. Sie lassen die gelben Placebotabletten aus. Ihre Periode könnte so lange aussetzen, bis Sie mit der Einnahme der gelben Placebotabletten aus der zweiten Blisterpackung beginnen. Während der Einnahmezeit der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten könnten jedoch Schmierblutungen (Blutstropfen oder Blutflecken) oder Durchbruchblutungen auftreten.

Möglichkeit 2)

Beenden Sie sofort die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten und fahren Sie unmittelbar mit dem Einnahmeintervall der gelben Placebotabletten fort. Am Ende des Einnahmeintervalls der gelben Placebotabletten beginnen Sie die nächste Blisterpackung.

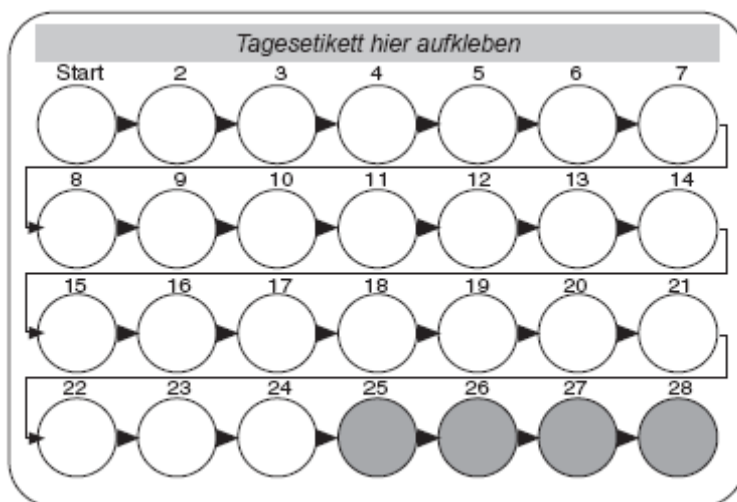
Wenn Sie sich nicht mehr daran erinnern können, wie viele weiße wirkstoffhaltige Tabletten Sie vergessen haben, so befolgen Sie Möglichkeit 1, wenden Sie die nächsten 7 Tage eine Barriere Methode als Schutzmaßnahme an und nehmen Sie Kontakt mit Ihrem Arzt auf.

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

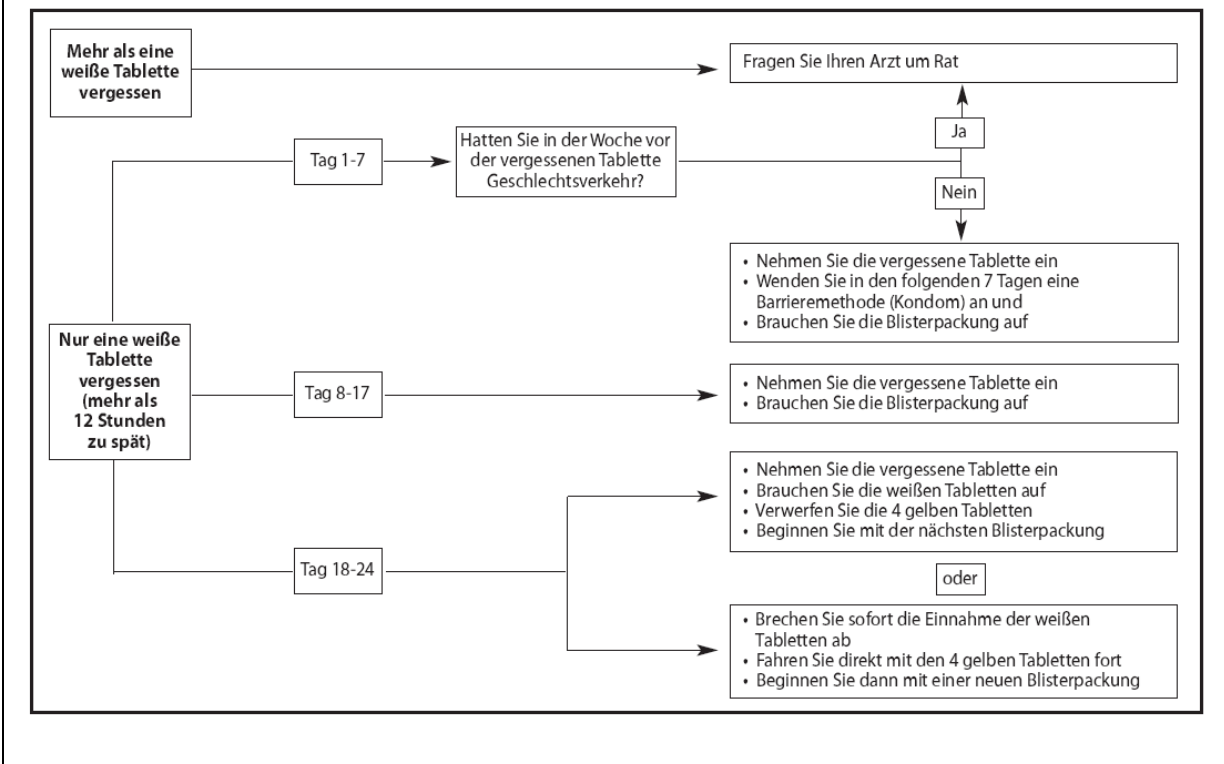
Gelbe Placebotabletten vergessen

Die letzten 4 gelben Tabletten in der vierten Reihe sind Placebotabletten, die keine Wirkstoffe enthalten. Wenn Sie die Einnahme einer dieser Tabletten vergessen, bleibt die Wirksamkeit von Zoely erhalten. Verwerfen Sie die gelbe(n) Placebotablette(n), die Sie vergessen haben einzunehmen, und nehmen Sie die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein.

Abbildung



Schematische Darstellung: Wenn Sie für die Einnahme einer weißen Tablette die übliche Einnahmezeit um mehr als 12 Stunden überschritten haben



Wenn Sie erbrechen oder schweren Durchfall haben

Wenn Sie innerhalb von 3-4 Stunden nach Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten erbrechen oder schweren Durchfall haben, werden die wirksamen Bestandteile von Zoely möglicherweise nicht vollständig von Ihrem Körper aufgenommen. Es entsteht eine ähnliche Situation wie bei vergessener Einnahme einer weißen wirkstoffhaltigen Tablette. Nach Erbrechen oder Durchfall müssen Sie so bald wie möglich eine weitere weiße wirkstoffhaltige Tablette aus einer Reservepackung einnehmen. Falls möglich, nehmen Sie diese *innerhalb von 12 Stunden* nach Ihrer üblichen Einnahmezeit ein. Ist dies nicht möglich oder sind bereits 12 Stunden vergangen, befolgen Sie die Anweisungen unter "Wenn Sie die Einnahme von Zoely vergessen haben". Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie schweren Durchfall haben.

Die gelben Tabletten sind Placebotabletten, die keine Wirkstoffe enthalten. Wenn Sie innerhalb von 3-4 Stunden nach Einnahme einer gelben Tablette erbrechen oder schweren Durchfall haben, bleibt die Wirksamkeit von Zoely bestehen.

Wenn Sie Ihre Periode hinauszögern möchten

Sie können Ihre Periode hinauszögern, indem Sie keine gelben Placebotabletten einnehmen und sofort eine neue Blisterpackung Zoely beginnen. Während Sie diese zweite Blisterpackung anwenden, können leichte oder einer Periode ähnelnde Blutungen auftreten. Wenn Sie möchten, dass Ihre Periode einsetzt, während Sie die zweite Blisterpackung verwenden, so beenden Sie die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten und beginnen Sie mit der Einnahme der gelben Placebotabletten. Nachdem Sie die 4 gelben Placebotabletten aus der zweiten Blisterpackung eingenommen haben, beginnen Sie die nächste (dritte) Blisterpackung.

Wenn Sie den ersten Tag Ihrer Periode ändern wollen

Wenn Sie die Tabletten nach Anweisung einnehmen, beginnt Ihre Periode an den Tagen, an denen Sie die Placebotabletten einnehmen. Wenn Sie diesen Tag ändern müssen, so verringern Sie die Anzahl der Tage, an denen Sie die gelben Placebotabletten einnehmen – (erhöhen Sie jedoch nie die Anzahl – 4 Tage sind das Maximum). Zum Beispiel: Wenn Sie mit der Einnahme der gelben Tabletten an einem Freitag beginnen, und Sie möchten dies auf einen Dienstag (3 Tage früher) verschieben, so müssen Sie 3 Tage früher als gewohnt eine neue Blisterpackung beginnen. Während der Tage, an denen Sie die

weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der nächsten Blisterpackung einnehmen, könnten Schmierblutungen (Blutstropfen oder Blutflecken) auftreten.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, befragen Sie Ihren Arzt.

Wenn unerwartete Blutungen auftreten

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

Wenn eine oder mehrere Perioden ausgeblieben sind

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Zoely beenden

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

Wenn Sie die Einnahme von Zoely auf Grund eines Kinderwunsches beenden, so sollten Sie eine normale Monatsblutung abwarten, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies wird Ihnen helfen, den Geburtstermin zu errechnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Zoely Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendeine Nebenwirkung bemerken. Dies sollten Sie besonders dann tun, wenn diese Nebenwirkung stark und anhaltend ist oder wenn Sie eine Änderung Ihres Gesundheitszustandes bemerken, als dessen Ursache Sie die Pille vermuten. Schwerwiegende Nebenwirkungen sowie deren Symptome, die in Zusammenhang mit der Anwendung der Pille gebracht wurden, sind im Abschnitt 2 "Blutgerinnsel (Thrombose)" und "Krebs" beschrieben.

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

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 Anwenderin von 10):

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

Häufig (betrifft 1 bis 10 Anwenderinnen von 100):

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

- Gewichtszunahme

Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 Anwenderinnen von 1.000):

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

Selten (betrifft 1 bis 10 Anwenderinnen von 10.000):

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

Weitere Informationen, die sich auf die mögliche Nebenwirkung einer Veränderung der monatlichen Periode während der Anwendung von Zoely beziehen (z. B. Ausbleiben der Blutung oder unregelmäßige Blutung), sind im Abschnitt 3 "Wann und wie werden die Tabletten eingenommen", "Wenn unerwartete Blutungen auftreten" und "Wenn eine oder mehrere Perioden ausgeblieben sind" beschrieben. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST ZOELY AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Zoely enthält

- Die Wirkstoffe sind:
In den weißen wirkstoffhaltigen Filmtabletten: Jede Tablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat).
In den gelben Placebo-Filmtabletten: Die Tabletten enthalten keine Wirkstoffe.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten und gelbe Placebo-Filmtabletten):
Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460), Crospovidon (E1201), Talkum (E553b), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572) und hochdisperses Siliciumdioxid
Filmüberzug (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten):
Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 und Talkum (E553b)
Filmüberzug (gelbe Placebotabletten):
Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172)

Wie Zoely aussieht und Inhalt der Packung

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

Die Placebo-Filmtabletten sind gelb und rund. Sie sind auf beiden Seiten mit "p" gekennzeichnet. Zoely besteht aus 1 oder 3 Blisterpackungen mit je 28 Filmtabletten (24 weiße wirkstoffhaltige Tabletten und 4 gelbe Placebo-Filmtabletten), verpackt in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Theramex S.r.l.
Via Messina 38
20154 Milano
Italien

Hersteller

Organon (Ireland) Limited
Drynam Road
Swords
Co.Dublin
Irland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

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

Danmark

MSD Denmark Aps
Tlf: + 45-44 39 50 00
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 97 50
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30-210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

España

Teva Pharma S.L.U
Tel: +34 91 387 32 80

France

LABORATOIRE THERAMEX
Tél: + 377 92 05 08 08

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 8917981

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67 364224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351-214 465 700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46-(0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"

Tel: + 370 5 2780247

msd_lietuva@merck.com

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

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