

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido ativo branco contém 2,5 mg de acetato de nomegestrol e 1,5 mg de estradiol (hemi-hidratado).

Cada comprimido placebo amarelo não contém substâncias ativas.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido ativo branco contém 57,71 mg de lactose mono-hidratada. Cada comprimido placebo amarelo contém 61,76 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

O comprimido ativo é branco, redondo e gravado com o código “ne” em ambos os lados. O comprimido placebo é amarelo, redondo e gravado com o código “p” em ambos os lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

A decisão de prescrever Zoely deve ter em consideração os fatores de risco atuais de cada mulher, particularmente aqueles para o tromboembolismo venoso (TEV), e como o risco de TEV com Zoely se compara a outros contraceptivos hormonais combinados (CHCs) (ver secções 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tomar um comprimido por dia durante 28 dias consecutivos. Cada blister começa com 24 comprimidos ativos brancos, seguidos de 4 comprimidos placebo amarelos. O blister seguinte é iniciado imediatamente após o final do blister anterior, sem qualquer intervalo na toma do comprimido diário e independentemente da presença ou ausência de hemorragia de privação. Habitualmente, a hemorragia de privação surge no 2º ou 3º dia após a toma do último comprimido branco e pode não ter terminado antes de iniciar o próximo blister. Ver "controlo do ciclo" na secção 4.4.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora não estejam disponíveis dados em doentes com compromisso renal, é pouco provável que o compromisso renal afete a eliminação do acetato de nomegestrol e do estradiol.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos clínicos em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que o

metabolismo das hormonas esteroides pode estar comprometido em doentes com doença hepática grave, não é indicado o uso de Zoely nestas mulheres até que os valores da função hepática tenham regressado ao normal (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia não foram estabelecidas em adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não existe qualquer utilização relevante de Zoely em crianças e adolescentes pré-menarca.

Modo de administração

Via oral.

Como tomar Zoely

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias aproximadamente à mesma hora independentemente das refeições. Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido de acordo com a necessidade, e pela ordem indicada no blister. São fornecidas etiquetas autocolantes com os 7 dias da semana. A mulher deve escolher a etiqueta autocolante que começa com o dia em que ela inicia a toma dos comprimidos e colá-la no blister.

Como iniciar Zoely

Sem uso prévio de um contraceptivo hormonal (no mês anterior)

A toma do comprimido deve iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual da mulher (isto é, no primeiro dia da menstruação). Ao proceder desta forma, não são necessárias medidas contraceptivas adicionais.

Mudar de um CHC (contracetivo oral combinado (COC), anel vaginal ou sistema transdérmico)

A mulher deve iniciar Zoely, preferencialmente, no dia a seguir ao último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do COC anterior mas, o mais tardar, no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou com comprimidos placebo do COC anterior. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deve iniciar a toma de Zoely, preferencialmente, no dia da remoção mas, o mais tardar, quando a próxima aplicação deveria ser realizada.

Mudar de um método só com progestagénio (mini-pílula, implante, injetável) ou de um Dispositivo de Libertação Intrauterino (DLIU)

A mulher pode mudar da minipílula em qualquer dia e Zoely deve ser iniciado no dia seguinte. Um implante ou um DLIU podem ser removidos em qualquer dia e Zoely deve ser iniciado no dia da remoção. Ao mudar de um injetável, Zoely deve ser iniciado no dia em que a próxima injeção deveria ser administrada. Em todos estes casos, a mulher deve ser aconselhada a usar um método de barreira adicional até a mulher completar 7 dias de toma ininterrupta de comprimidos ativos brancos.

Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre

A mulher pode iniciar a toma dos comprimidos imediatamente. Ao proceder desta forma, não são necessárias medidas contraceptivas adicionais.

Após um parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre

A mulher deve ser aconselhada a iniciar a toma dos comprimidos entre o 21º e 28º dia após o parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre. No caso de iniciar mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a usar adicionalmente um método de barreira até completar 7 dias de toma ininterrupta de comprimidos ativos brancos. Contudo, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deve ser excluída a possibilidade de gravidez antes de iniciar o COC ou a mulher deve esperar pelo seu primeiro período menstrual.

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

O que fazer em caso de esquecimento de comprimidos

O seguinte conselho apenas se aplica ao esquecimento dos comprimidos ativos brancos:

Se o atraso na toma de qualquer comprimido ativo for inferior a 24 horas, não há redução da proteção contraceptiva. A mulher deve tomar o comprimido logo que se lembre e deve continuar a tomar os restantes comprimidos à hora habitual.

Se o atraso da mulher na toma de qualquer comprimido ativo for de 24 horas ou superior, pode haver redução da proteção contraceptiva. Em caso de esquecimento de comprimidos, devem ser seguidas duas regras básicas:

- São necessários 7 dias de toma ininterrupta de “comprimidos ativos brancos” para alcançar uma adequada supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.
- Quanto maior for o número de “comprimidos ativos brancos” esquecidos e mais perto se estiver da toma dos 4 comprimidos placebo amarelos, maior é o risco de gravidez.

Dia 1-7

A mulher deve tomar o último comprimido branco esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Para além disso, deve ser utilizado um método de barreira, como um preservativo, até que a mulher complete 7 dias de toma ininterrupta dos comprimidos brancos. No caso de ter ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve ser considerada a possibilidade de gravidez.

Dia 8-17

A mulher deve tomar o último comprimido branco esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Tendo em consideração que a mulher tomou os seus comprimidos corretamente nos 7 dias anteriores ao comprimido esquecido, não é necessário utilizar precauções contraceptivas adicionais. Contudo, se a mulher se esquecer de tomar mais do que 1 comprimido, deve ser aconselhada a utilizar precauções adicionais até que complete 7 dias de toma ininterrupta dos comprimidos brancos.

Dia 18-24

O risco de redução da eficácia é eminente dada a proximidade do intervalo com comprimidos placebo amarelos. No entanto, é ainda possível prevenir a redução da eficácia contraceptiva através de um ajuste no esquema de toma dos comprimidos. Ao aderir a qualquer uma das duas opções seguintes, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais, desde que nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido esquecido a mulher tenha tomado todos os comprimidos corretamente. Se não for o caso, ela deve seguir a primeira destas duas opções e tomar também precauções adicionais nos próximos 7 dias.

1. A mulher deve tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual até os comprimidos ativos serem utilizados. Os 4 comprimidos placebo da última linha devem ser rejeitados. O blister seguinte deve ser iniciado imediatamente. É pouco provável que a mulher tenha uma hemorragia de privação até ao final dos comprimidos ativos do segundo blister, mas podem ocorrer pequenas hemorragias (*spotting*) ou hemorragias intra-cíclicas durante os dias em que toma comprimidos.
2. A mulher também pode ser aconselhada a interromper a toma de comprimidos ativos do blister atual. Posteriormente, deve tomar os comprimidos placebo da última linha no máximo durante 3 dias para que o número total de comprimidos placebo mais os comprimidos ativos brancos esquecidos não seja superior a 4 e, posteriormente, prosseguir com o blister seguinte.

Se a mulher se esqueceu de tomar comprimidos e, posteriormente, não tiver hemorragia de privação durante a fase de comprimidos placebo, deve ser considerada a possibilidade de uma gravidez.

Tenha em atenção: Se a mulher não tem certeza do número ou cor de comprimidos esquecidos e qual opção de aconselhamento seguir, deverá ser usado um método de barreira até que a mulher complete 7 dias de toma ininterrupta dos comprimidos ativos brancos.

O conselho seguinte aplica-se apenas ao esquecimento de comprimidos placebo amarelos

Não há redução da proteção contraceptiva. Os comprimidos amarelos a partir da última (4ª) linha do blister podem ser rejeitados. No entanto, os comprimidos esquecidos devem ser rejeitados para evitar o prolongamento não intencional da fase de comprimidos placebo.

Aconselhamento em caso de perturbações gastrointestinais

Em caso de perturbações gastrointestinais graves (p. ex., vômitos ou diarreia), a absorção das substâncias ativas pode não ser completa e devem ser tomadas medidas contraceptivas adicionais. Se ocorrerem vômitos no período de 3 a 4 horas após a toma de comprimidos brancos, deve ser considerado que o comprimido não foi tomado e um novo comprimido deve ser tomado assim que possível. O novo comprimido deve ser tomado dentro das 24 horas em relação à hora da toma habitual dos comprimidos, se for possível. O próximo comprimido deve ser tomado à hora habitual. Se passarem 24 horas ou mais desde que o último comprimido foi tomado, é aplicável o conselho relacionado com o esquecimento de comprimidos descrito na secção 4.2 “O que fazer em caso de esquecimento de comprimidos”. No caso da mulher não querer alterar o seu esquema habitual de toma de comprimidos, terá que tomar o(s) comprimido(s) branco(s) adicional(ais) necessário(s) de outro blister.

Como atrasar ou alterar um período menstrual

Para atrasar um período menstrual, a mulher deve continuar com outro blister de Zoely, sem tomar os comprimidos placebo amarelos do atual blister. Este prolongamento pode estender-se por tanto tempo quanto o desejado até ao final dos comprimidos ativos brancos do segundo blister. A toma regular de Zoely deve então ser retomada após a toma dos comprimidos placebo amarelos do segundo blister.

Durante este prolongamento, podem ocorrer hemorragias intra-cíclicas ou *spotting*.

Para alterar o período menstrual para um dia da semana diferente daquele a que a mulher está habituada com o seu esquema atual, ela pode ser aconselhada a encurtar a fase de comprimidos placebo amarelos que possui a duração máxima de 4 dias. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ocorrer a hemorragia de privação e de ocorrerem hemorragias intra-cíclicas e *spotting* durante a toma do segundo blister (tal como quando se atrasa um período menstrual).

4.3 Contraindicações

Os CHC não podem ser utilizados nas seguintes situações. No caso de se manifestar pela primeira vez qualquer uma das situações durante a utilização de Zoely, o tratamento deve ser imediatamente suspenso.

- Presença ou risco de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso – TEV atual (a tomar anticoagulantes) ou história prévia (por exemplo, trombose venosa profunda [TVP] ou embolia pulmonar [EP]).
 - Predisposição adquirida ou hereditária conhecida para tromboembolismo venoso, tal como resistência à proteína C ativada (APC) (incluindo o fator V de Leiden), deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S.
 - Grande cirurgia com imobilização prolongada (ver secção 4.4)
 - Elevado risco de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4).
- Presença ou risco de tromboembolismo arterial (TEA)

- Tromboembolismo arterial – TEA, história de TEA (por exemplo, enfarte do miocárdio) ou condição prodrômica (por exemplo, angina de peito)
- Doença cerebrovascular – AVC atual, história de AVC ou condição prodrômica (por exemplo, acidente isquêmico transitório, AIT).
- Predisposição adquirida ou hereditária conhecida para tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolípidos (anticorpos-anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- História de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Elevado risco de tromboembolismo arterial devido a múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4) ou à presença de um fator de risco grave tais como:
 - *diabetes mellitus* com sintomas vasculares
 - hipertensão grave
 - dislipoproteinemia grave
- Pancreatite ou um antecedente relacionado se associado a hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado aos valores normais.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Presença ou suspeita de patologias malignas sensíveis aos esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas).
- Meningioma ou antecedentes de meningioma.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de

utilização Advertências

Se se manifestar alguma das situações ou fatores de risco abaixo mencionados, a adequação da utilização de Zoely deve ser discutida com a mulher.

Em caso de agravamento, ou primeira manifestação de qualquer uma destas situações ou fatores de risco, a mulher deve ser aconselhada a contactar o seu médico para decidir se o uso de Zoely deve ser descontinuado. Todos os dados referidos a seguir baseiam-se em dados epidemiológicos obtidos com os CHCs contendo etinilestradiol e são aplicáveis a Zoely.

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

- O uso de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação com a não utilização. **Os contraceptivos contendo levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Zoely pode ter um risco de TEV no mesmo nível que o observado com CHC contendo levonorgestrel . A decisão de usar qualquer outra pílula que não as de risco inferior de TEV deve ser tomada apenas depois de discussão com a mulher para se certificar que ela compreende o risco de TEV com CHC, como os seus fatores de riscos atuais influenciam esse risco, e que o seu risco de TEV é maior no primeiro ano que utiliza CHC pela primeira vez. Existe também alguma evidência de que o risco está aumentado quando se reinicia um CHC após paragem de 4 semanas ou mais.**
- Em mulheres que não usam um CHC e que não estão grávidas cerca de 2 em 10.000 mulheres irão desenvolver um TEV ao longo de um período de um ano. No entanto, em qualquer mulher, o risco pode ser bem maior, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).
- Estudos epidemiológicos em mulheres que usam CHC de baixa dosagem (< 50 microgramas de etinilestradiol) demonstraram que entre 6 e 12 em 10.000 mulheres, irão desenvolver um TEV num ano.
- É estimado que em 10.000 mulheres que usam um CHC contendo levonorgestrel cerca de

- 6¹irão desenvolver um TEV num ano.
- O número de TEVs por ano com CHCs de baixa dose é menor do que o número esperado em mulheres grávidas ou no período pós-parto.
- O TEV pode ser fatal em 1-2% dos casos.

Foram notificados casos de trombooses extremamente raros noutros vasos sanguíneos, por exemplo veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina em utilizadoras de CHCs.

Fatores de risco para TEV

O risco de complicações tromboembólicas venosas em utilizadoras de CHC pode estar substancialmente aumentado em mulheres com fatores de risco adicionais, particularmente se existem fatores de risco múltiplos (ver tabela).

Zoely é contraindicado se uma mulher tem múltiplos fatores de risco que a colocam num risco elevado de trombose venosa (ver secção 4.3). Se uma mulher tem mais de um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso o seu risco total de TEV deve ser considerado. Se o balanço entre os benefícios e os riscos for considerado negativo, não deve ser prescrito um CHC (ver secção 4.3).

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fator de risco	Comentários
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente à medida que o IMC aumenta. É particularmente importante considerar se outros fatores de risco estão também presentes.
Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia nas pernas ou pélvis, neurocirurgia, ou trauma major Nota: imobilização temporária incluindo viagem aérea > 4 horas também pode ser um fator de risco para TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco.	Nestas situações é aconselhável que se descontinue a pílula (nos casos de cirurgia eletiva no mínimo 4 semanas antes) e não reiniciar até 2 semanas depois de completa retoma da mobilidade. Um outro método de contraceção deve ser usado para evitar uma gravidez não intencional. Deve ser considerado um tratamento antitrombótico se Zoely não tiver sido descontinuado antecipadamente.
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou algum dos pais particularmente numa idade relativamente jovem, por exemplo, antes dos 50 anos de idade)	Caso se suspeite de uma predisposição hereditária, a mulher deve ser referenciada a um especialista para aconselhamento antes de decidir tomar qualquer CHC.
Outras condições médicas associadas com TEV	Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, doença inflamatória intestinal crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e anemia falciforme
Aumento da idade	Particularmente acima de 35 anos

- Não existe consenso acerca do possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no aparecimento ou progressão de uma trombose venosa.

¹ Ponto médio do intervalo 5-7 por 10.000 mulheres/ano, baseado num risco relativo para os CHCs contendo levonorgestrel versus aproximadamente 2,3 a 3,6 para a não utilização

- O risco aumentado de tromboembolismo na gravidez, e particularmente no período de 6 semanas do puerpério, deve ser considerado (para informação acerca de “Gravidez e aleitamento” ver secção 4.6).

Sintomas de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar)

No caso de sintomas as mulheres devem ser aconselhadas a procurar um médico urgentemente e informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Os sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir:

- inchaço unilateral da perna e/ou pé ou ao longo de uma veia na perna;
- dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando está de pé ou a andar;
- calor aumentado na perna afetada; pele vermelha ou descolorada na perna.

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir:

- início súbito de falta de ar ou respiração acelerada inexplicáveis;
- tosse repentina que pode ser associada a hemoptise.
- dor aguda no peito;
- tonturas ou confusão mental graves
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Alguns destes sintomas (por exemplo, “falta de ar”, “tosse”) são não específicos e podem ser mal interpretados como situações comuns ou menos graves (por exemplo, infeções do trato respiratório). Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor repentina, inchaço e descoloração azulada de uma extremidade.

Se a oclusão ocorrer no olho, os sintomas podem ir de visão turva indolor, que pode progredir para perda de visão. Às vezes, a perda de visão pode ocorrer quase imediatamente.

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudos epidemiológicos associaram o uso de CHCs a um aumento do risco de tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio) ou acidente vascular cerebral (ex: acidente isquémico transitório, AVC). Os eventos tromboembólicos arteriais podem ser fatais.

Fatores de risco para TEA

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente vascular cerebral em utilizadoras de CHCs aumenta em mulheres com fatores de risco (ver tabela). Zoely está contraindicado se uma mulher tem um grave ou múltiplos fatores de risco para TEA que a coloca em elevado risco de trombose arterial (ver secção 4.3). Se uma mulher tem mais de um fator de risco é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso o seu risco total deve ser considerado. Se o balanço entre os benefícios e os riscos for considerado negativo, não deve ser prescrito um CHC (ver secção 4.3).

Tabela: Fatores de risco para TEA

Fator de risco	Comentários
Aumento da idade	Particularmente acima de 35 anos
Tabagismo	A mulher deve ser aconselhada a não fumar se pretende usar um CHC. Mulheres com mais de 35 anos que continuam a fumar devem ser fortemente aconselhadas a usar um método contraceutivo diferente.
Hipertensão	

Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente à medida que o IMC aumenta. É particularmente importante em mulheres com fatores de risco adicionais
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou algum dos pais particularmente numa idade relativamente jovem, por exemplo, antes dos 50 anos de idade)	Caso se suspeite de uma predisposição hereditária, a mulher deve ser referenciada a um especialista para aconselhamento antes de decidir tomar qualquer CHC.
Enxaquecas	Um aumento na frequência ou intensidade de enxaquecas durante a toma de um CHC (que
	poderá ser um sinal prodromático de um acontecimento cerebrovascular) pode ser um motivo para interrupção imediata.
Outras condições médicas associadas com acontecimentos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, doença cardíaca valvular e fibrilhação atrial, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico

Sintomas de TEA

No caso de sintomas a mulher deve ser aconselhada a procurar um médico urgentemente e a informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir:

- entorpecimento ou fraqueza repentinos da face, braço ou perna, especialmente num dos lados do corpo;
- problemas súbitos ao andar, tonturas, perda do equilíbrio ou coordenação;
- confusão repentina, dificuldades em falar ou na compreensão;
- dificuldade repentina em ver de um ou de ambos os olhos;
- cefaleia repentina, grave ou prolongada com causa desconhecida;
- perda de consciência ou síncope com ou sem convulsão;

Sintomas temporários sugerem que o acontecimento é um acidente isquémico transitório (AIT).

Sintomas de enfarte do miocárdio (EM) podem incluir:

- dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou enfartamento no peito, braço ou por baixo do esterno;
- desconforto que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço, estômago;
- sensação de enfartamento, de indigestão ou asfíxia;
- suores, náuseas, vômito ou tonturas;
- fraqueza extrema, ansiedade, ou dificuldade em respirar;
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Tumores

- Em alguns estudos epidemiológicos foi notificado um risco aumentado de cancro do colo do útero em utilizadoras de longo prazo de COCs (> 5 anos), mas continua a haver controvérsia sobre em que medida este indício é atribuído a variáveis de confundimento de comportamento sexual e outros fatores tais como o vírus do papiloma humano (HPV). Não existem dados epidemiológicos disponíveis sobre o risco de cancro do colo do útero em utilizadoras de Zoely.
- O risco de cancro do ovário e do endométrio é reduzido com o uso de COCs de alta dosagem (50 microgramas de etinilestradiol). Tem ainda de ser confirmado se este facto também se aplica aos COCs contendo 17β-estradiol.
- Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos, notificou a existência de um ligeiro aumento do risco relativo (RR=1,24) de ter cancro da mama diagnosticado em mulheres

que estão atualmente a utilizar COCs. O risco acrescido desaparece gradualmente no período de 10 anos após suspensão da utilização do COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o número adicional de casos de cancro da mama diagnosticado em utilizadoras atuais e recentes de COC é pequeno em relação ao risco global de cancro da mama. Os cancros da mama diagnosticados em mulheres utilizadoras de COCs encontram-se, normalmente, num estágio clinicamente menos avançado do que os diagnosticados em não utilizadoras. Este padrão observado de aumento do risco pode estar relacionado com um diagnóstico de cancro da mama mais precoce em utilizadoras de COCs, com efeitos biológicos dos COCs ou uma combinação de ambos.

- Em casos raros, foram descritos em utilizadoras de COCs, tumores hepáticos benignos e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, estes tumores originaram hemorragias intra-abdominais potencialmente fatais. Consequentemente, deve ser considerado o tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorre dor abdominal intensa na zona superior do abdómen, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal numa mulher que toma COCs.

Meningioma

Foi notificada a ocorrência de meningioma (único e múltiplo) em associação com a utilização de acetato de nomegestrol, principalmente para doses elevadas e para uso prolongado (vários anos). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de meningiomas de acordo com a prática clínica. Se for diagnosticado meningioma a uma doente, qualquer tratamento contendo acetato de nomegestrol deve ser interrompido como medida de precaução.

Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com acetato de nomegestrol.

Hepatite C

- Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina, para o vírus da hepatite C (VHC) foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. Para além disso, e também nos doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observados aumentos da ALT nas mulheres a utilizarem medicamentos com etinilestradiol, tais como os CHC.
- As mulheres a utilizar medicamentos contendo outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio, no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com os seguintes regimes terapêuticos combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver secção 4.5.

Outras situações

- Mulheres com hipertrigliceridemia, ou antecedentes familiares relacionados, podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.
- Embora tenham sido notificados ligeiros aumentos da pressão arterial em várias mulheres a tomar COCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida uma relação entre a utilização de COC e a hipertensão clínica. Contudo, se surgir uma hipertensão mantida clinicamente significativa durante a utilização de um COC, será prudente o médico suspender a toma dos comprimidos e tratar a hipertensão. Se considerado adequado, a utilização do COC pode ser retomada desde que se tenham alcançado valores normotensivos com a terapêutica anti-hipertensiva.
- Foi notificada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações, quer durante a gravidez quer durante a utilização de COC, mas a evidência de uma associação com a

utilização de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfiria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome urémica hemolítica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com otoesclerose.

- Os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angiedema hereditário ou adquirido.
- As alterações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a suspensão da utilização do COC até que os marcadores da função hepática regressem ao normal. A recidiva de icterícia colestática que se manifestou pela primeira vez durante a gravidez ou utilização prévia de esteroides sexuais, exige a suspensão dos COCs.
- Embora os COCs possam ter um efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glucose, não existe qualquer evidência sobre a necessidade de alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizam COCs de baixa dosagem (contendo <0,05 mg de etinilestradiol). Contudo, as mulheres diabéticas devem ser cuidadosamente vigiadas enquanto tomam um COC, especialmente durante os primeiros meses de utilização.
- Doença de Crohn, colite ulcerosa e agravamento da depressão têm sido associados à utilização de COC.
- Ocasionalmente poderá surgir cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. As mulheres com tendência para cloasma, devem evitar a exposição ao sol ou à radiação UV durante a utilização de COCs.
- A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

Exame/consulta médica

Antes de iniciar ou reiniciar Zoely é necessário fazer uma história clínica completa (incluindo história clínica familiar) e deve ser excluída a possibilidade de gravidez. Deve ser medida a pressão arterial e deve ser realizado um exame físico, orientado pelas contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). É importante captar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Zoely comparado com outros CHCs, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer no caso de uma suspeita de trombose.

A mulher deve também ser instruída a ler atentamente o folheto informativo e a aderir aos conselhos dados. A frequência e natureza dos exames devem ser baseadas em recomendações clínicas estabelecidas e ser adaptadas a cada mulher.

As mulheres devem ser informadas de que os contraceptivos hormonais não protegem contra infeções pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) (que pode causar a síndrome de imunodeficiência adquirida [SIDA]) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia dos COCs pode ser reduzida em situações como, por exemplo, esquecimento de comprimidos (ver secção 4.2), perturbações gastrointestinais durante a toma de comprimidos ativos (ver secção 4.2) ou uso concomitante de medicamentos que diminuem a concentração plasmática de acetato de nomegestrol e/ou estradiol (ver secção 4.5).

Controlo do ciclo

Com todos os COCs, podem ocorrer hemorragias irregulares (*spotting* ou hemorragias intra-cíclicas), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Consequentemente, a avaliação de qualquer hemorragia irregular apenas será significativa após um período de adaptação de cerca de 3 ciclos. A percentagem de mulheres a utilizar Zoely que têm hemorragias intra-cíclicas após

este período de adaptação varia entre 15 e 20 %.

Se as irregularidades hemorrágicas persistirem ou ocorrerem após ciclos regulares anteriores, devem ser consideradas causas não hormonais e serem realizados exames complementares de diagnóstico adequados para excluir neoplasia ou gravidez. Estas medidas poderão incluir curetagem.

A duração da hemorragia de privação em mulheres a utilizar Zoely é de 3-4 dias, em média. As utilizadoras de Zoely podem também não ter a sua hemorragia de privação apesar de não estarem grávidas. Durante os ensaios clínicos, a ausência da hemorragia de privação variou ao longo de 1-12 ciclos entre 18 % e 32 %. Nestes casos, a ausência da hemorragia de privação não foi associada a uma maior ocorrência de hemorragias intra-cíclicas/*spotting* nos ciclos subsequentes. 4,6 % das mulheres não tiveram hemorragia de privação nos primeiros três ciclos de utilização e a ocorrência de ausência da hemorragia de privação em ciclos posteriores de utilização foi alta neste subgrupo, variando entre 76 % e 87 % das mulheres. 28 % das mulheres experienciaram ausência de hemorragia de privação em, pelo menos, um dos ciclos 2, 3 e 4, associado a ocorrências mais elevadas de ausência de hemorragia de privação em ciclos posteriores de utilização, variando entre 51 % e 62 %.

Se ocorrer ausência de hemorragia de privação e Zoely tiver sido tomado de acordo com as instruções descritas na secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, deve ser excluída a possibilidade de gravidez antes de continuar a utilizar Zoely, se a mulher não tiver tomado os comprimidos de acordo com as instruções ou se não tiver duas hemorragias de privação consecutivas.

População pediátrica

Desconhece-se se a quantidade de estradiol no Zoely é suficiente para manter níveis adequados de estradiol em adolescentes, especialmente para o acréscimo de massa óssea (ver secção 5.2).

Análises laboratoriais

A utilização de contraceptivos esteroides pode influenciar os resultados de certas análises laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideia, suprarrenal e renal, os valores plasmáticos das proteínas (de transporte), por exemplo, globulina de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e os parâmetros de coagulação e fibrinólise. Em geral, as alterações mantêm-se dentro do intervalo laboratorial de referência.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glucose galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações

Nota: O RCM dos medicamentos usados concomitantemente deverá ser consultado de forma a identificar potenciais interações.

Influência de outros medicamentos sobre Zoely

As interações entre contraceptivos orais e medicamentos indutores enzimáticos podem originar hemorragias intra-cíclicas e/ou falência contraceptiva.

Metabolismo hepático: Podem ocorrer interações com substâncias que induzam as enzimas do CYP450, o que resulta na diminuição da concentração das hormonas sexuais e redução da eficácia dos contraceptivos orais combinados, incluindo Zoely. Estas substâncias estão representadas maioritariamente nos anticonvulsivantes (p. ex. carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato); medicamentos anti-infecciosos (p. ex. rifampicina, rifabutina, griseofulvina); erva de S. João, bosentano e inibidores da protease do VIH ou vírus da Hepatite C (VHC) (p. ex. ritonavir boceprevir, telaprevir) e os inibidores não

nucleósidos da transcriptase reversa (p. ex. efavirenz).

A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é observada, geralmente dentro de algumas semanas. Após a descontinuação da terapêutica, a indução enzimática pode manter-se durante cerca de 28 dias.

Deve também ser utilizado um método contraceutivo de barreira durante o uso concomitante de um indutor enzimático e durante 28 dias após a sua descontinuação. No caso de tratamento prolongado com substâncias indutoras das enzimas hepáticas deve ser considerado outro método contraceutivo.

Se a administração concomitante do medicamento se prolongar para além do fim do comprimido ativo do blister atual, o blister seguinte deverá ser iniciado de imediato sem o intervalo normal de comprimidos placebo.

A administração concomitante de inibidores CYP3A4 fortes (p. ex. cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (p. ex. fluconazol, diltiazem, eritromicina) do CYP3A4 podem aumentar a concentração plasmática de estrogénios ou progestagénios.

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com Zoely, mas foram realizados dois estudos com rifampicina e cetoconazol, respetivamente, com uma associação de alta dosagem de acetato de nomegestrol e estradiol (acetato de nomegestrol 3,75 mg + estradiol 1,5 mg) em mulheres pós-menopáusicas.

O uso concomitante de rifampicina diminui a $AUC_{0-\infty}$ do acetato de nomegestrol em 95 % e aumentou a $AUC_{0-t_{last}}$ do estradiol em 25 %. O uso concomitante do cetoconazol (200 mg em dose única) não modifica o metabolismo do estradiol enquanto foram observados aumentos na concentração máxima (85 %) e na $AUC_{0-\infty}$ (115 %) do acetato de nomegestrol, os quais não tiveram qualquer relevância clínica. São esperadas conclusões similares em mulheres em idade fértil.

Influência de Zoely sobre outros medicamentos

Os contraceptivos contendo etinilestradiol podem reduzir a concentração de lamotrigina em aproximadamente 50%. Deverá ser dada especial atenção, principalmente na introdução de um contraceptivo combinado, mesmo com estradiol, em mulheres bem-equilibradas a utilizar lamotrigina.

Outras interações

Antivirais de ação direta (AAD) e medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina, para o Vírus da Hepatite C (VHC) foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. Para além disso, e também nos doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observados aumentos da ALT nas mulheres a utilizarem medicamentos com etinilestradiol, tais como os CHC.

Antivirais de ação direta (AAD) e medicamentos contendo estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol

As mulheres a utilizar outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio, no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com os seguintes regimes terapêuticos combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Zoely não é indicado durante a gravidez.

Se ocorrer uma gravidez durante a toma de Zoely, a toma de comprimidos deve ser interrompida. A maioria dos estudos epidemiológicos não revelaram um aumento do risco de malformações em lactentes nascidos de mulheres que tomaram COCs contendo etinilestradiol antes de engravidar, nem de efeitos teratogênicos quando COCs contendo etinilestradiol foram tomados inadvertidamente no início da gravidez.

Os dados clínicos relativos a um número limitado de gravidezes expostas não indicam efeitos adversos de Zoely sobre o feto ou recém-nascido.

Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva com a associação de acetato de nomegestrol/estradiol (ver dados de segurança pré-clínica na secção 5.3).

O aumento do risco de TEV durante o período pós-parto deve ser considerado quando se reinicia Zoely (ver secções 4.2 e 4.4).

Amamentação

Podem ser excretadas pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos com o leite materno, mas não existe evidência que isto afete negativamente a saúde do lactente.

A amamentação pode ser influenciada pelos COCs uma vez que estes podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Consequentemente, não é recomendada a utilização de COCs antes do desmame total do lactente e deve ser proposto um método de contraceção alternativo à mulher que deseja amamentar.

Fertilidade

Zoely é indicado para a prevenção da gravidez. Para obter informações sobre o retorno à situação de fertilidade, ver secção 5.1.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zoely sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram utilizados seis ensaios clínicos multicêntricos até um ano de duração, para avaliar a segurança de Zoely. No total, foram selecionadas 3.434 mulheres, com idades compreendidas entre os 18 e 50 anos e 33.828 ciclos concluídos.

As reações adversas mais frequentemente notificadas nestes ensaios clínicos foram acne (15,4%) e hemorragia de privação irregular (9,8%).

Foi observado um risco acrescido de tromboembolismo venoso e arterial causador de acontecimentos adversos graves com a utilização de CHC (ver secção 4.4).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas possivelmente relacionadas que foram notificadas em ensaios clínicos ou durante o período pós-comercialização de Zoely encontram-se na tabela abaixo.

As reações adversas estão classificadas por classes de sistemas de órgãos e classificadas nos seguintes grupos de frequência de acordo com o MedDRA; muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$).

Tabela: Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa de acordo com a terminologia MedDRA ¹			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição			apetite aumentado, retenção de líquidos	apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico		libido diminuída, depressão do humor/humor deprimido, humor alterado		libido aumentada
Doenças do sistema nervoso		cefaleia, enxaqueca		Acidente cerebrovascular, acidente isquémico transitório, atenção alterada
Afeções oculares				intolerância às lentes de contacto/olho seco
Vasculopatias			rubor quente	Tromboembolismo venoso
Doenças gastrointestinais		Náuseas	distensão abdominal	boca seca
Afeções hepatobiliares				litíase biliar Colecistite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	acne		hiperhidrose, alopecia, prurido, xerose cutânea, seborreia	cloasma, hipertricose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			sensação de peso	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	hemorragia de privação anormal	metrorragia, menorragia, dor mamária, dor pélvica	hipomenorreia, tumefação mamária, galactorreia, espasmo uterino, síndrome pré-menstrual, massa da mama, dispareunia, secura vulvovaginal	odor vaginal, mal-estar vulvovaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração			irritabilidade, edema	Fome
Exames complementares de diagnóstico		peso aumentado	enzima hepática aumentada	

¹Estão listados os termos MedDRA mais apropriados para descrever uma determinada reação adversa. Sinónimos ou situações relacionadas não são listadas, mas devem também ser tidos em consideração.

Adicionalmente às reações adversas mencionadas acima, foram notificadas reações de hipersensibilidade em utilizadoras de Zoely (frequência desconhecida).

Descrição de reações adversas selecionadas

Um aumento do risco de eventos trombóticos e tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo enfarte do miocárdio, AVC, acidentes isquémicos transitórios, trombose venosa e embolia pulmonar tem sido observado em mulheres a tomar CHCs, o qual é discutido em mais detalhe na secção 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Doses múltiplas até 5 vezes a dose diária de Zoely e doses únicas até 40 vezes a dose diária de acetato de nomegestrol isolado, foram usadas em mulheres sem preocupações em termos de segurança. Com base na experiência geral com contraceptivos orais combinados, podem ocorrer os seguintes sintomas: náuseas, vômitos e, em mulheres jovens, hemorragia vaginal ligeira. Não existem antídotos e o tratamento adicional deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, progestagénios e estrogénios, associações fixas, código ATC: G03AA14.

Mecanismo de ação

O acetato de nomegestrol é um progestagénio altamente seletivo derivado da hormona esteroide fisiológica progesterona. O acetato de nomegestrol apresenta uma forte afinidade para o recetor humano da progesterona e tem uma atividade anti-gonadotrófica e anti-estrogénica mediada pelo recetor da progesterona, uma atividade moderada anti-androgénica e é desprovido de qualquer atividade estrogénica, androgénica, glucocorticoide ou mineralocorticoide.

O estrogénio do Zoely é o 17 β -estradiol, um estrogénio idêntico ao 17 β -estradiol endógeno humano.

O efeito contraceptivo de Zoely é baseado na interação de vários fatores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações na secreção do muco cervical.

Eficácia e segurança clínicas

Em dois ensaios aleatorizados, abertos e que compararam a eficácia e a segurança, mais de 3.200 mulheres foram tratadas até 13 ciclos consecutivos com Zoely e mais de 1.000 mulheres com drospirenona 3 mg – etinilestradiol 30 μ g (regime 21/7).

No grupo de Zoely, foi notificado acne em 15,4 % das mulheres (*versus* 7,9 % no grupo comparador), peso aumentado em 8,6 % das mulheres (*versus* 5,7 % no grupo comparador) e hemorragia de privação anormal (predominantemente ausência de hemorragia de privação) em 10,5 % das mulheres (*versus* 0,5 % no grupo comparador).

No ensaio clínico realizado com Zoely na União Europeia foram calculados para a classe 18-35 anos de idade, os seguintes Índices de Pearl:

Falência do método: 0,40 (limite superior do intervalo de confiança de 95 %: 1,03).

Falência do método e falência devido à utilizadora: 0,38 (limite superior do intervalo de confiança de 95 %: 0,97).

No ensaio clínico realizado com Zoely nos Estados Unidos foram calculados para a classe 18-35 anos de idade, os seguintes Índices de Pearl:

Falência do método: 1,22 (limite superior do intervalo de confiança de 95 %: 2,18).

Falência do método e falência devido à utilizadora: 1,16 (limite superior do intervalo de confiança de 95 %: 2,08).

Num ensaio aleatorizado, aberto, 32 mulheres foram tratadas com Zoely durante 6 ciclos. Após a suspensão de Zoely, foi observado o retorno à ovulação em 79% das mulheres nos primeiros 28 dias após a toma do último comprimido.

A histologia endometrial foi investigada num subgrupo de mulheres (n=32) num estudo clínico após 13 ciclos de tratamento. Não foram observados resultados anómalos.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a segurança e eficácia de Zoely em adolescentes com idade inferior a 18 anos. Os dados farmacocinéticos disponíveis estão descritos na secção 5.2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Acetato de nomegestrol

Absorção

O acetato de nomegestrol administrado por via oral é rapidamente absorvido.

As concentrações plasmáticas máximas de acetato de nomegestrol de cerca de 7 ng/ml são alcançadas 2 horas após uma administração única. A biodisponibilidade absoluta do acetato de nomegestrol após uma dose única é de 63 %. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes dos alimentos na biodisponibilidade do acetato de nomegestrol.

Distribuição

O acetato de nomegestrol liga-se extensivamente à albumina (97-98 %), mas não se liga à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) ou globulina de ligação aos corticoides (CBG). O volume aparente de distribuição do acetato de nomegestrol no estado estacionário é de $1,645 \pm 576$ l.

Biotransformação

O acetato de nomegestrol é metabolizado em inúmeros metabolitos hidroxilados inativos pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, principalmente pelo CYP3A4 e CYP3A5 com possível contribuição do CYP2C19 e CYP2C8. O acetato de nomegestrol e os seus metabolitos hidroxilados são submetidos extensivamente a metabolismo de fase 2 para formar conjugados com glucuronidos e sulfatos. A depuração aparente no estado estacionário é de 26 l/h.

Eliminação

A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) no estado estacionário é de 46 horas (intervalo de 28-83 horas). A semivida de eliminação dos metabolitos não foi determinada.

O acetato de nomegestrol é eliminado na urina e nas fezes. Cerca de 80 % da dose é excretada na urina e nas fezes no período de 4 dias. A eliminação do acetato de nomegestrol foi quase completa após

10 dias e as quantidades eliminadas nas fezes foram superiores às na urina.

Linearidade

A linearidade da dose foi observada no intervalo 0,625-5 mg (avaliado em mulheres em idade fértil e pós-menopáusicas)

Estado estacionário

A farmacocinética do acetato de nomegestrol não é influenciada pela SHBG.

O estado estacionário é alcançado após 5 dias. As concentrações plasmáticas máximas do acetato de nomegestrol de cerca de 12 ng/ml são alcançadas 1,5 horas após a administração. As concentrações plasmáticas médias no estado estacionário são de 4 ng/ml.

Interações medicamentosas

In vitro, o acetato de nomegestrol não causa indução ou inibição relevante de qualquer enzima do citocromo P450 e não tem interações clinicamente relevantes com o transportador da glicoproteína-P (P-gp).

Estradiol

Absorção

O estradiol é sujeito a um efeito de primeira passagem substancial após administração oral. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 1 %. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes dos alimentos na biodisponibilidade do estradiol.

Distribuição

A distribuição do estradiol exógeno e endógeno é semelhante. Os estrogénios são largamente distribuídos no organismo e geralmente encontram-se em concentrações mais elevadas nos órgãos-alvo das hormonas sexuais. O estradiol circula no sangue ligado à SHBG (37 %) e à albumina (61 %), enquanto apenas 1-2 %, aproximadamente, encontra-se na forma livre.

Biotransformação

O estradiol exógeno administrado por via oral é extensivamente metabolizado. O metabolismo do estradiol endógeno e exógeno é semelhante. O estradiol é rapidamente transformado no trato gastrointestinal e no fígado em inúmeros metabolitos, principalmente estrona, os quais são posteriormente conjugados e sujeitos a circulação entero-hepática. Existe um equilíbrio dinâmico entre o estradiol, a estrona e o sulfato de estrona devido a várias atividades enzimáticas incluindo as estradiol-desidrogenases, sulfotransferases e arilsulfatases. A oxidação da estrona e do estradiol envolve as enzimas do citocromo P450, principalmente o CYP1A2, CYP1A2 (extra-hepático), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9.

Eliminação

O estradiol é rapidamente eliminado da circulação. Devido ao metabolismo e à circulação entero-hepática, estão presentes em circulação um vasto grupo de sulfatos do estrogénio e glucuronidos. Este facto resulta num tempo de semivida do estradiol corrigido em relação à linha de base altamente variável, o qual é calculado em $3,6 \pm 1,5$ h, após administração intravenosa.

Estado estacionário

As concentrações séricas máximas do estradiol são cerca de 90 pg/ml e são alcançadas 6 h após a administração. As concentrações séricas médias são de 50 pg/ml e estes níveis de estradiol correspondem às fases precoce e tardia do ciclo menstrual da mulher.

Populações especiais

Efeito do compromisso renal

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença renal sobre a farmacocinética de Zoely.

Efeito do compromisso hepático

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença hepática sobre a farmacocinética de Zoely. Contudo, as hormonas esteroides podem ser fracamente metabolizadas em mulheres com a função hepática comprometida.

Grupos étnicos

Não foram realizados estudos formais para avaliar a farmacocinética em grupos étnicos.

População pediátrica

A farmacocinética do acetato de nomegestrol (objetivo primário) após uma dose única oral de Zoely é similar em adolescentes saudáveis pós-menarca e adultas. Todavia, após uma dose única oral, para o componente estradiol (objetivo secundário), a exposição foi 36 % mais baixa em adolescentes *versus* adultas. A relevância clínica deste resultado é desconhecida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade de dose repetida com estradiol, acetato de nomegestrol ou com a associação revelaram os efeitos estrogénicos e gestagénicos esperados.

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados com a associação revelaram fetotoxicidade, a qual é consistente com a exposição ao estradiol.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com a associação. O acetato de nomegestrol não é genotóxico.

Contudo, deve ser tido em consideração que as hormonas sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores sensíveis às hormonas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido (comprimidos revestidos por película ativos brancos e placebo amarelos)

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Crospovidona (E1201)
Talco (E553b)
Estearato de magnésio (E572)
Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido (comprimidos revestidos por película ativos brancos)

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)

Revestimento do comprimido (comprimidos revestidos por película placebo amarelos)

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/Alu contendo 28 comprimidos revestidos por película (24 comprimidos revestidos por película brancos e 4 comprimidos revestidos por película amarelos).

Apresentações: 28, 84, 168 e 364 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Comprimidos do COC (incluindo os comprimidos de Zoely) que já não sejam necessários não devem ser eliminados na canalização ou no sistema de esgoto municipal. Os compostos hormonais ativos dos comprimidos podem ter efeitos nocivos se atingirem o meio aquático. Os comprimidos devem ser devolvidos à farmácia ou eliminados de outra forma segura de acordo com as exigências locais. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de julho de 2011
Data da última renovação: 10 de maio de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos revestidos por película
acetato de nomegestrol/estradiol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido ativo branco contém 2,5 mg de acetato de nomegestrol e 1,5 mg de estradiol (hemi-hidratado).
Cada comprimido placebo amarelo não contém quaisquer substâncias ativas.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
364 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/690/001 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/690/002 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/690/003 168 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/690/004 364 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zoely

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos
acetato de nomegestrol/estradiol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Theramex Ireland Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

[Caixa para colocar a etiqueta dos dias da semana correspondente]: Colocar aqui a etiqueta dos dias da semana

[Numeração dos dias para cada comprimido individual]: Início, 2, 28

[Setas a indicar a sequência dos comprimidos]: →

**FOLHA COM AS ETIQUETAS AUTOCOLANTES COM OS DIAS DA SEMANA
FORNECIDA COM O FOLHETO INFORMATIVO**

Folha com etiquetas dos dias da semana

Escolha a etiqueta dos dias da semana que começa com o dia em que inicia a toma dos comprimidos.

Coloque a etiqueta no blister que contém a frase: “Coloque aqui a etiqueta dos dias da semana”.

DOM SEG TER QUA QUI SEX SAB
SEG TER QUA QUI SEX SAB DOM
TER QUA QUI SEX SAB DOM SEG
QUA QUI SEX SAB DOM SEG TER
QUI SEX SAB DOM SEG TER QUA
SEX SAB DOM SEG TER QUA QUI
SAB DOM SEG TER QUA QUI SEX

[Folha com etiquetas dos dias da semana para a embalagem de 3 blisters, dois exemplares:]

DOM SEG TER QUA QUI SEX SAB
SEG TER QUA QUI SEX SAB DOM
TER QUA QUI SEX SAB DOM SEG
QUA QUI SEX SAB DOM SEG TER
QUI SEX SAB DOM SEG TER QUA
SEX SAB DOM SEG TER QUA QUI
SAB DOM SEG TER QUA QUI SEX

[Na parte da frente das etiquetas dos dias da semana para o segundo blister:] Blister 2

[Na parte da frente das etiquetas dos dias da semana para o terceiro blister:] Blister 3

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos revestidos por película acetato de nomegestrol/estradiol

Informações importantes a saber sobre contraceptivos hormonais combinados (CHCs):

- São um dos métodos contraceptivos reversíveis mais fiáveis se usados corretamente.
- Aumentam ligeiramente o risco de ter um coágulo sanguíneo nas veias ou artérias, especialmente no primeiro ano ou quando se reinicia um contraceptivo hormonal combinado após um intervalo de 4 ou mais semanas.
- Por favor esteja alerta e consulte o seu médico se pensa que pode ter sintomas de um coágulo sanguíneo (ver secção 2 “Coágulos sanguíneos”).

Leia com atenção todo este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Zoely e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Zoely
3. Como utilizar Zoely
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zoely
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zoely e para que é utilizado

Zoely é uma pílula contraceptiva que é utilizada para evitar a gravidez.

- Todos os 24 comprimidos revestidos por película brancos são comprimidos ativos que contêm uma pequena quantidade de duas hormonas femininas diferentes, que são o acetato de nomegestrol (um progestagénio) e o estradiol (um estrogénio).
- Os 4 comprimidos revestidos por película amarelos são comprimidos inativos que não contêm hormonas e chamam-se comprimidos placebo.
- As pílulas contraceptivas que contêm duas hormonas diferentes, como Zoely, chamam-se “pílulas combinadas”.
- O acetato de nomegestrol (o progestagénio presente no Zoely) e o estradiol (o estrogénio no Zoely) atuam junto para prevenir a ovulação (libertação de um óvulo a partir do ovário) e para diminuir a possibilidade de qualquer óvulo libertado ser fertilizado e a engravidar.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Zoely

Notas gerais

Antes de começar a utilizar Zoely deve ler a informação sobre coágulos sanguíneos (trombose) na secção 2. É particularmente importante que leia os sintomas de um coágulo sanguíneo – ver secção 2 “Coágulos sanguíneos”.

Antes de poder começar a usar Zoely, o seu médico irá perguntar-lhe sobre a sua história de saúde pessoal e dos seus parentes próximos para lhe dar aconselhamento individual acerca do tratamento. O médico irá também medir a sua tensão arterial e, dependendo da sua situação individual, pode também fazer outros exames.

Este folheto informativo descreve situações em que deve parar de tomar a pílula ou em que a proteção da pílula contra uma gravidez pode estar diminuída. Nestas situações, não deve ter relações sexuais ou deve tomar precauções contraceptivas não hormonais adicionais, por exemplo, utilizar um preservativo ou outro método de barreira. Não utilize o método rítmico ou de temperatura. Estes métodos poderão não proteger contra uma gravidez porque a pílula altera as variações habituais de temperatura e do muco cervical que acontecem durante o ciclo menstrual.

Zoely, tal como os outros contraceptivos hormonais, não protege contra a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) (que pode causar a síndrome de imunodeficiência adquirida, SIDA) ou qualquer outra doença sexualmente transmissível.

Não utilize Zoely

Não pode utilizar Zoely se tiver alguma das condições listadas abaixo. Se tiver alguma das condições listadas abaixo, deve informar o seu médico. O seu médico irá discutir consigo outra forma de controlo da gravidez que seja mais apropriada.

- se tem (ou já teve no passado) um coágulo sanguíneo num vaso sanguíneo nas pernas (trombose venosa profunda, TVP), nos pulmões (embolia pulmonar, EP) ou noutros órgãos;
- se tem uma perturbação que afeta a sua coagulação sanguínea – por exemplo, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina III, fator V de Leiden ou anticorpos anti-fosfolípidos;
- se necessita de ser operada ou se estiver acamada durante muito tempo (ver secção “coágulos sanguíneos”);
- se teve no passado um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral (AVC);
- se já teve no passado angina de peito (uma condição que causa uma dor forte no peito e que pode ser um primeiro sinal de bloqueio dos vasos sanguíneos em redor do seu coração, um problema conhecido como ataque cardíaco) ou acidente isquémico transitório (AIT – sintomas de AVC temporário)
- se tem alguma das seguintes doenças que podem aumentar o seu risco de um coágulo numa artéria:
 - diabetes grave com lesão nos vasos sanguíneos
 - tensão arterial muito alta
 - um valor de uma determinada gordura no sangue muito alto (colesterol ou triglicéridos);
 - uma condição conhecida como hiperhomocisteinemia
- se já teve um tipo de enxaqueca chamado “enxaqueca com aura”.
- se já teve uma inflamação no pâncreas (pancreatite) associada a valores altos de gordura no sangue;
- se já teve uma doença do fígado grave e a função do seu fígado ainda não está a normal;
- se já teve um tumor benigno ou maligno no fígado;
- se já teve, ou pode ter, cancro da mama ou dos órgãos genitais;
- se tem meningioma ou histórico de ter sido diagnosticada com meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido localizado entre o cérebro e o crânio).
- se tiver qualquer sangramento anormal da vagina;
- se tem alergia ao estradiol ou acetato de nomegestrol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se qualquer uma destas situações surgir pela primeira vez enquanto estiver a utilizar Zoely, pare imediatamente de tomar e fale com o seu médico. Entretanto, utilize um contraceptivo não hormonal. Veja também as “Notas gerais” da secção 2 acima.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zoely.

Quando deve contactar o seu médico?

Procure atenção médica urgente caso:

- note sinais possíveis de um coágulo sanguíneo que possam significar que tem um coágulo sanguíneo na perna (trombose venosa profunda), um coágulo sanguíneo nos pulmões (isto é, embolia pulmonar), um ataque cardíaco ou um AVC (ver “Coágulos sanguíneos” secção abaixo).

Para descrição dos sintomas destes efeitos indesejáveis graves por favor consulte a secção “Como reconhecer um coágulo sanguíneo”

- detete quaisquer alterações no seu estado de saúde, especialmente, se envolver qualquer um dos casos referidos neste folheto informativo (veja também na secção 2 “Não utilize Zoely”; não se esqueça das alterações no estado de saúde dos seus parentes próximos);
- sinta um nódulo nas suas mamas;
- tenha sintomas de angiedema, tais como cara, língua e/ou garganta inchadas e/ou dificuldade em engolir ou urticária juntamente com dificuldade em respirar;
- esteja a tomar outros medicamentos (veja também na secção 2 “Outros medicamentos e Zoely”);
- for estar imobilizada ou vai fazer uma cirurgia (fale com o seu médico pelo menos quatro semanas antes);
- tenha uma hemorragia (sangramento) vaginal abundante não habitual;
- se esqueça de tomar um ou mais comprimidos na primeira semana do blister e tiver tido relações sexuais desprotegidas nos sete dias anteriores (veja também a secção 3 “Se se esquecer de tomar Zoely”);
- tenha diarreia intensa ou vômitos graves;
- não tenha períodos menstruais e suspeitar que está grávida (não inicie um novo blister até falar com o seu médico, veja também a secção 3 “Se não tiver um ou mais períodos menstruais”);

Informe o seu médico se alguma das seguintes situações se aplica a si.

Se uma situação se desenvolver ou se agravar enquanto está a utilizar Zoely, tem também de informar seu médico caso tenha:

- angiedema hereditário e adquirido. Consulte o seu médico imediatamente se tiver sintomas de angiedema tais como inchaço da face, língua e/ou garganta e/ou dificuldade em engolir ou urticária, juntamente com dificuldade em respirar. Os medicamentos contendo estrogénios podem induzir ou agravar os sintomas de angiedema.
- se tem epilepsia (veja a secção 2 “Outros medicamentos e Zoely”);
- uma doença no fígado (por. ex., icterícia) ou na vesícula biliar (p. ex., pedras na vesícula);
- diabetes;
- depressão;
- doença de Crohn ou colite ulcerosa (doença inflamatória crónica do intestino);
- lúpus eritematoso sistémico (LES - uma doença que afeta o seu sistema natural de defesa);
- síndrome hemolítica urémica (SHU - uma alteração da coagulação do sangue que provoca insuficiência dos rins);
- anemia falciforme (uma doença hereditária dos glóbulos vermelhos);
- níveis elevados de gordura no sangue (hipertrigliceridemia) ou uma história familiar positiva para esta condição. A hipertrigliceridemia tem sido associada a um aumento do risco de desenvolver pancreatite (inflamação do pâncreas);
- uma inflamação nas veias sob a pele (tromboflebite superficial);
- veias varicosas.
- uma situação que surgiu pela primeira vez ou se agravou durante a gravidez ou uso anterior de hormonas femininas (p. ex., perda de audição, porfíria [uma doença do sangue], herpes gestacional [erupção da pele com formação de bolhas durante a gravidez], coreia de Sydenham [uma doença dos nervos em que acontecem movimentos súbitos do corpo])

- já teve no passado cloasma (manchas pigmentadas castanhas amareladas na pele, chamadas “manchas da gravidez”, sobretudo na cara). Se assim for, evite a exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta;

Informe ainda o seu médico se:

- um parente próximo tem ou já teve no passado cancro da mama;
- necessita de ser operada ou se está sem andar durante um período de tempo prolongado (ver na secção 2 “Coágulos sanguíneos”).
- acabou de ter um parto tem um risco elevado de ter coágulos sanguíneos. Deve perguntar ao seu médico quanto tempo após o parto poderá começar a tomar Zoely.

COÁGULOS SANGUÍNEOS

A utilização de um contraceptivo hormonal combinado como Zoely aumenta o seu risco de desenvolver um coágulo sanguíneo comparativamente com a não-utilização. Em casos raros um coágulo sanguíneo pode bloquear um vaso sanguíneo e causar problemas graves.

Os coágulos sanguíneos podem desenvolver-se

- nas veias (chamado “trombose venosa”, “tromboembolismo venoso” ou TEV)
- nas artérias (chamado “trombose arterial”, “tromboembolismo arterial” ou TEA)

A recuperação de coágulos sanguíneos nem sempre é completa. Raramente, podem ocorrer efeitos graves prolongados ou, muito raramente, podem ser fatais.

É importante relembrar que o risco global de um coágulo sanguíneo prejudicial devido a Zoely é pequeno.

COMO RECONHECER UM COÁGULO SANGUÍNEO

Procure atenção médica urgente se notar algum dos seguintes sinais ou sintomas.

Sente ou tem algum destes sinais?	Do que poderá estar a sofrer?
• inchaço numa das pernas ou ao longo de uma veia na perna ou pé especialmente quando acompanhado de: • dor ou sensibilidade numa perna que pode ser sentida apenas a caminhar ou em pé • aumento da temperatura da perna afetada • mudança da cor da pele na perna, ex: tornar-se pálida, vermelha ou azul	Trombose venosa profunda
• falta de ar repentina e inexplicável ou respiração acelerada; • tosse repentina sem causa óbvia, a qual pode ser acompanhada de sangue; • dor aguda no peito que pode aumentar com respiração profunda; • tonturas ou confusão mental graves; • batimento cardíaco rápido ou irregular; • dor forte no estômago; Se não tem certeza, fale com o seu médico uma vez que alguns destes sintomas tal como tosse ou falta de ar podem ser confundidos com uma condição mais ligeira tal como infeção do trato respiratório (por exemplo, constipação comum).	Embolia pulmonar
Sintomas que frequentemente ocorrem num olho: • perda imediata da visão ou • visão turva indolor que poderá progredir para perda de visão	Trombose venosa da retina (coágulo sanguíneo no olho)

• dor, desconforto, pressão ou peso no peito • sensação de aperto ou enfartamento no peito, braço ou abaixo do esterno; • enfartamento, indigestão ou sensação de asfixia; • desconforto da parte superior do corpo que irradia para as costas, maxilares, garganta, braço e estômago; • suores, náuseas, vômitos ou tonturas; • fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar; • batimentos cardíacos rápidos ou irregulares	Ataque cardíaco
• fraqueza ou entorpecimento repentinos da face, braço, perna, especialmente num dos lados do corpo; • confusão repentina, dificuldades em falar ou na compreensão; • dificuldade repentina em ver num ou em ambos os olhos; • dificuldade repentina ao andar, tonturas, perda do equilíbrio ou coordenação; • dor de cabeça repentina, forte e prolongada com causa desconhecida; • perda de consciência ou desmaios com ou sem convulsão. Às vezes os sintomas de AVC podem ser breves com uma quase imediata e completa recuperação mas deve ainda assim procurar conselho médico pois pode estar em risco de voltar a ter outro AVC.	AVC
• inchaço e descoloração ligeiramente azulada de uma extremidade; • dor forte no estômago (abdómen agudo).	Coágulos sanguíneos a bloquear outros vasos sanguíneos

COÁGULOS SANGUÍNEOS NUMA VEIA

O que poderá acontecer se um coágulo sanguíneo se formar numa veia?

- O uso de contraceptivos hormonais combinados tem sido relacionado a um aumento do risco de coágulos sanguíneos numa veia (trombose venosa). No entanto, estes efeitos indesejáveis são raros. Mais frequentemente, ocorrem no primeiro ano de utilização de um contraceptivo hormonal combinado.
- Se um coágulo sanguíneo se formar numa veia na perna ou pé pode causar uma trombose venosa profunda (TVP).
- Se um coágulo sanguíneo se deslocar da perna e se alojar no pulmão pode causar uma embolia pulmonar.
- Muito raramente um coágulo pode formar-se numa veia num outro órgão tal como no olho (trombose das veias retinianas).

Quando é mais elevado o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia?

O risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia é maior durante o primeiro ano de toma de um contraceptivo hormonal combinado pela primeira vez. O risco pode também ser maior se reiniciar a utilização de um contraceptivo hormonal combinado (o mesmo ou um diferente) depois de uma pausa de 4 semanas ou mais.

Depois do primeiro ano, o risco torna-se menor mas é sempre ligeiramente maior do que se não estivesse a utilizar um contraceptivo hormonal combinado.

Quando para de tomar Zoely o seu risco de coágulo sanguíneo volta ao normal no espaço de algumas semanas.

Qual é o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo?

O risco depende do seu risco natural de TEV e do tipo de contraceptivo hormonal combinado que está a utilizar.

O risco global de um coágulo sanguíneo na perna ou no pulmão (TVP ou EP) com Zoely é pequeno.

- Em 10.000 mulheres que não estão a utilizar qualquer contraceptivo hormonal e que não estão grávidas, cerca de 2 irão desenvolver um coágulo sanguíneo num ano.
- Em 10.000 mulheres que estão a utilizar um contraceptivo hormonal combinado que contém levonorgestrel, noretisterona ou norgestimato, cerca de 5-7 irão desenvolver um coágulo sanguíneo num ano.
- O risco de um coágulo sanguíneo com Zoely é comparável com o risco com um contraceptivo hormonal combinado que contém levonorgestrel.
- O risco de desenvolver um coágulo sanguíneo irá variar de acordo com a história clínica pessoal (ver abaixo “Fatores que aumentam o seu risco de um coágulo sanguíneo”).

	Risco de desenvolver um coágulo sanguíneo num ano
Mulheres que não estejam a utilizar um contraceptivo hormonal combinado e que não estejam grávidas	Cerca de 2 em 10.000 mulheres
Mulheres a utilizar uma pílula contraceptiva hormonal combinada contendo levonorgestrel, noretisterona ou norgestimato	Cerca de 5-7 em 10.000 mulheres
Mulheres a utilizar Zoely	Aproximadamente o mesmo que com outros contraceptivos hormonais combinados que contêm levonorgestrel

Fatores que aumentam o seu risco de um coágulo sanguíneo numa veia

O risco de um coágulo sanguíneo com Zoely é pequeno mas algumas condições irão aumentar este risco. O seu risco é maior:

- se tem muito excesso de peso (índice de massa corporal ou IMC superior a 30 kg/m²);
- se alguém da sua família imediata teve um coágulo sanguíneo na perna, pulmões ou outro órgão numa idade jovem (por exemplo, menos de 50 anos de idade). Neste caso, poderá ter uma doença hereditária da coagulação do sangue;
- se necessita ser operada ou se está sem andar por um período de tempo prolongado devido a lesão ou doença, ou tem a perna engessada. O uso de Zoely pode ter de ser interrompido várias semanas antes da cirurgia ou enquanto tiver menos mobilidade. Se precisar de parar Zoely pergunte ao seu médico quando poderá começar a tomar novamente;
- quanto maior for a sua idade (particularmente acima dos 35 anos);
- se tiver tido um parto há poucas semanas atrás.

O risco de desenvolver um coágulo sanguíneo aumenta quanto mais condições tiver.

Uma viagem aérea (> com duração superior a 4 horas) pode temporariamente aumentar o seu risco de coágulos sanguíneos, particularmente se tiver outros dos fatores listados.

É importante que informe o seu médico se alguma destas condições se aplica a si, mesmo que não tenha a certeza. O seu médico irá decidir se precisa de parar Zoely.

Se alguma das condições acima se alterar enquanto toma Zoely, por exemplo, um familiar próximo sofrer uma trombose com causa desconhecida, ou se ganhar muito peso, fale com o seu médico.

COÁGULOS SANGUÍNEOS NUMA ARTÉRIA

O que pode acontecer se um coágulo sanguíneo se forma numa artéria?

Tal como um coágulo sanguíneo numa veia, um coágulo numa artéria pode causar graves problemas. Por exemplo, pode causar um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral.

Fatores que podem aumentar o seu risco de coágulo sanguíneo numa artéria

É importante que se note que o risco de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral enquanto tomar Zoely é muito pequeno mas pode aumentar:

- quanto maior for a sua idade (mais de 35 anos);
- **se fumar.** Quando usa um contraceptivo hormonal combinado como Zoely é aconselhada a parar de fumar. Se não for capaz de parar de fumar e tem mais de 35 anos de idade o seu médico poderá aconselhá-la a usar um tipo de contraceptivo diferente;
- se tem excesso de peso;
- se tem tensão arterial elevada;
- se um dos seus familiares próximos tiver tido um ataque cardíaco ou um AVC numa idade jovem (menos de 50 anos de idade). Neste caso também poderá ter um risco mais elevado de ter um ataque cardíaco ou AVC;
- se tiver, ou alguém na sua família próxima tiver, valores altos de gordura no sangue (colesterol ou triglicéridos);
- se sofrer de enxaquecas, especialmente enxaquecas com aura;
- se tiver um problema no seu coração (doença valvular, perturbação do ritmo cardíaco chamada fibrilação atrial);
- se tiver diabetes.

Se tiver mais que uma destas condições ou se alguma delas for particularmente grave, o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo poderá aumentar ainda mais.

Se alguma das condições acima se alterar enquanto toma Zoely, por exemplo, começar a fumar, um familiar próximo sofrer uma trombose com causa desconhecida ou se ganhar muito peso, fale com o seu médico.

Cancro

O cancro da mama tem sido detetado numa quantidade ligeiramente maior em mulheres que usam contraceptivos combinados, mas desconhece-se se isto é causado pelas pílulas combinadas. Por exemplo, poderão ser detetados tumores mais vezes em mulheres que tomam a pílula combinada porque estas têm exames ao peito pelo médico mais vezes. Após parar a toma da pílula combinada, o risco aumentado reduz gradualmente.

É importante observar as suas mamas regularmente e deve contactar o seu médico se sentir algum nódulo. Deve igualmente falar com o seu médico se um parente próximo tem ou já teve cancro da mama (veja a secção 2 “Advertências e precauções”).

Em casos raros, ocorreram tumores benignos (não cancerosos) do fígado e, ainda mais raramente, tumores malignos (cancerosos) do fígado entre as utilizadoras da pílula. Contacte imediatamente o seu médico se tiver uma dor abdominal forte não habitual.

O cancro do colo do útero é causado por uma infeção pelo papilomavirus humano (HPV). Tem sido referido que esta situação ocorre mais vezes em mulheres que tomam a pílula durante mais de 5 anos. Não se sabe se tal se deve ao uso de contraceptivos hormonais ou a outros fatores, tais como diferenças no comportamento sexual.

Meningiomas

A utilização de acetato de nomegestrol tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio (meningioma). O risco aumenta especialmente quando são utilizadas doses elevadas durante períodos prolongados (vários anos). Se for diagnosticado com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com Zoely (ver secção “Não use Zoely”). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada), perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.

Perturbações do foro psiquiátrico

Algumas mulheres que utilizam contraceptivos hormonais, incluindo Zoely, têm relatado depressão ou humor depressivo. A depressão pode ser grave e, por vezes, pode conduzir a pensamentos suicidas. Se

sofrer de alterações do humor e sintomas depressivos, contacte imediatamente o seu médico para obter aconselhamento.

Análises laboratoriais

Se tiver de fazer alguma análise ao sangue ou à urina, informe o seu médico que está a utilizar Zoely, uma vez que este pode afetar o resultado de algumas análises.

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis sobre eficácia e segurança em adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Zoely

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos

Informe também qualquer outro profissional de saúde que lhe receite ou dispense outros medicamentos de que está a tomar Zoely.

- Existem medicamentos que podem fazer com que Zoely seja menos eficaz para evitar a gravidez ou levar ao aparecimento de hemorragias inesperadas. É o caso de medicamentos usados para tratar:
 - epilepsia (por ex., primidona, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato);
 - tuberculose (por ex., rifampicina);
 - infeções por VIH (por ex., rifabutina, ritonavir, efavirenz);
 - infeções pelo vírus da Hepatite C (por ex., inibidores da protease);
 - outras doenças infecciosas (por ex., griseofulvina);
 - tensão arterial elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões, também conhecida como hipertensão arterial pulmonar (bosentano).
- O hipericão (*Hypericum perforatum*) também pode impedir Zoely de atuar de forma adequada. Se desejar usar produtos à base de plantas contendo Hipericão enquanto estiver a usar Zoely, deve verificar primeiro com o seu médico.
- Se estiver a tomar medicamentos ou produtos à base de plantas que possam tornar Zoely menos eficaz, deverá ser utilizado também um método contraceutivo de barreira. Uma vez que o efeito de outros medicamentos em Zoely se pode manter até 28 dias após parar de tomar esses medicamentos, é necessário utilizar um método contraceutivo barreira durante todo esse tempo.
- Alguns medicamentos podem aumentar os níveis dos componentes ativos de Zoely no sangue. A eficácia da pílula mantém-se, mas fale com o seu médico se estiver a utilizar um medicamento antifúngico chamado cetoconazol.
- Zoely pode também interferir com a ação de outros medicamentos – como por exemplo, o antiepilético lamotrigina.
- Os regimes terapêuticos combinados para o vírus da Hepatite C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, podem originar aumentos nos resultados das análises ao sangue relativos à função hepática (aumento da enzima ALT hepática) em mulheres a utilizar contraceção hormonal combinada contendo etinilestradiol. Zoely contém estradiol em vez de etinilestradiol. Não se sabe se pode ocorrer um aumento da enzima ALT hepática quando utilizar Zoely com este regime combinado para o VHC. O seu médico aconselhá-la-á.

Gravidez e amamentação

Zoely não pode ser usado por mulheres grávidas ou que pensem estar grávidas. Se ficar grávida enquanto estiver a usar Zoely, deve parar de tomar Zoely imediatamente e falar com o seu médico. Se quiser parar de tomar Zoely porque quer engravidar, veja a secção 3 “Se parar de utilizar Zoely”.

Geralmente, o uso de Zoely não é recomendado durante a amamentação. Se desejar utilizar a pílula enquanto está a amamentar, deverá falar com o seu médico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Zoely sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Zoely contém lactose

Se foi informada pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Zoely

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quando e como tomar os comprimidos

O blister de Zoely contém 28 comprimidos revestidos por película: 24 comprimidos brancos com as substâncias ativas (números 1-24) e 4 comprimidos amarelos sem substâncias ativas (números 25-28).

Sempre que iniciar um novo blister de Zoely, tome o comprimido ativo branco marcado com o número 1 no canto superior esquerdo (ver “Início”). Das 7 etiquetas autocolantes, escolha aquela da coluna cinzenta que inicia com o mesmo dia da semana em que começa a tomar os comprimidos. Por exemplo, se começar a tomar numa quarta-feira, utilize a etiqueta autocolante que inicia com “QUA”. Coloque a etiqueta no blister, logo por cima da seta dos comprimidos ativos brancos onde se lê “Coloque aqui a etiqueta dos dias da semana”. Isto permite-lhe verificar se tomou o seu comprimido diário.

Tome um comprimido por dia aproximadamente à mesma hora, com um pouco de água, se necessário. Siga a direção das setas ao longo do blister. Assim, toma primeiro os comprimidos ativos brancos e depois os comprimidos placebo amarelos.

O seu período menstrual irá começar durante os 4 dias em que está tomar os comprimidos placebo amarelos (a chamada hemorragia de privação). Habitualmente, o período menstrual começará 2-3 dias após utilizar o último comprimido ativo branco e pode não ter terminado antes de iniciar o próximo blister.

Comece a tomar os comprimidos do próximo blister logo após utilizar o último comprimido de placebo amarelo, mesmo que o seu período não tenha terminado. Isto significa que irá iniciar um novo blister sempre no mesmo dia da semana e também que o seu período menstrual deverá aparecer aproximadamente nos mesmos dias de cada mês.

Algumas mulheres poderão não ter o seu período menstrual todos os meses usando estiverem a utilizar os comprimidos de placebo amarelos. Se tiver tomado Zoely todos os dias de acordo com estas indicações, não é provável que esteja grávida (veja também a secção 3 “Se não tiver um ou mais períodos menstruais”).

Iniciar o seu primeiro blister de Zoely

Caso não tenha utilizado nenhum contraceptivo hormonal no mês anterior

Comece o Zoely no primeiro dia do ciclo (ou seja, no primeiro dia em que aparece o período). Se começar a tomar Zoely no primeiro dia do seu período, estará imediatamente protegida contra uma gravidez. Não necessita de usar um método contraceptivo adicional.

Mudança de um outro contraceptivo hormonal combinado (pílula combinada, anel vaginal ou sistema transdérmico)

Pode começar o Zoely de preferência no dia seguinte após ter tomado o último comprimido ativo (o último comprimido contendo substâncias ativas) do blister da sua atual pílula (isto significa que não fará nenhum intervalo sem tomar comprimidos). Se a sua atual pílula contém também comprimidos inativos (placebo), pode começar a tomar Zoely no dia seguinte após ter tomado o último comprimido **ativo** (se não tem a certeza qual é, pergunte ao seu médico ou farmacêutico). Também poderá começar a tomar Zoely mais tarde, mas nunca mais tarde do que o dia seguinte ao intervalo de tempo sem comprimidos da sua atual pílula (ou no dia seguinte ao último comprimido inativo da sua pílula atual). Caso mude de um anel vaginal ou um sistema transdérmico, será melhor começar a tomar Zoely no dia

em que retira o anel ou o sistema transdérmico. Pode também começar, o mais tardar, no dia em que deveria colocar o próximo anel ou colocar o próximo sistema transdérmico. Se seguir estas instruções, não será necessário usar outro método contraceptivo adicional. Caso tenha quaisquer dúvidas acerca de da sua proteção, procure aconselhamento junto do seu médico.

Mudança de uma pílula só com progestagénio (minipílula).

Pode mudar da pílula só com progestagénio em qualquer dia e começar a Zoely no dia seguinte, mas também terá de utilizar um método contraceptivo de barreira (por exemplo, um preservativo) durante os primeiros 7 dias em que toma Zoely.

Quando muda de um contraceptivo injetável só com progestagénio, implante ou sistema de libertação intrauterino (DLIU) medicado com hormona

Comece a tomar Zoely quando a próxima injeção deveria ser administrada ou no dia em que o implante ou o DLIU é removido. Mas se tiver relações sexuais, tem de usar simultaneamente um método contraceptivo de barreira durante os primeiros 7 dias em que toma Zoely.

Após um parto

Pode começar a tomar Zoely entre o 21º e 28º dia após o parto. Se começar mais tarde que o 28º dia, deve utilizar um método contraceptivo de barreira (por exemplo, um preservativo) durante os primeiros 7 dias em que estiver a tomar Zoely. Se, após o parto, tiver tido relações sexuais antes de começar a tomar Zoely, terá de certificar-se que não está grávida ou esperar pelo seu próximo período. Se estiver a amamentar e quiser começar com Zoely após o parto, veja também a secção 2 “Gravidez e Aleitamento”.

Se não tiver a certeza quando começar, pergunte ao seu médico ou farmacêutico o que fazer.

Após um aborto

Siga o conselho do seu médico.

Se tomar mais Zoely do que deveria

Não foi referido qualquer dano grave devido à toma de vários comprimidos de Zoely. Se tiver tomado vários comprimidos ao mesmo tempo, poderá sentir-se mal (náuseas), vomitar ou ter uma hemorragia na vagina. Se tiver tomado demasiados comprimidos de Zoely ou se souber que uma criança tomou alguns, peça conselho ao seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Zoely

Os seguintes conselhos apenas se referem ao esquecimento de comprimidos **ativos brancos**.

- se estiver **menos de 24 horas atrasada** na toma de um comprimido, a proteção da pílula contra uma gravidez mantém-se. Tome o comprimido assim que possível e de seguida tome os comprimidos seguintes à hora habitual.
- se estiver **24 horas ou mais atrasada** na toma de qualquer comprimido, a proteção da pílula contra uma gravidez pode estar diminuída. Quanto maior o número de comprimidos esquecidos, maior é seu o risco de engravidar. Existe um risco particularmente elevado de ficar grávida se se esquecer de tomar os comprimidos ativos **brancos** do início ou do final do blister. Por esse motivo, deve seguir as regras abaixo descritas.

Dia 1-7 da toma de comprimidos ativos brancos (ver figura e esquema)

Tome o comprimido ativo branco esquecido assim que possível, mesmo que isso signifique que tem de tomar dois comprimidos ao mesmo tempo) e continue a tomar o comprimido seguinte à hora habitual. Contudo, use um método contraceptivo de barreira (por exemplo, um preservativo) como precaução adicional até que tenha tomado corretamente os comprimidos durante 7 dias seguidos. Se tiver tido relações sexuais na semana anterior ao esquecimento dos comprimidos, existe a possibilidade de você ficar ou estar grávida. Nesse caso, fale com o seu médico imediatamente.

Dia 8-17 da toma de comprimidos ativos brancos (ver figura e esquema)

Tome o último comprimido esquecido logo que se lembre (mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo) e tome os comprimidos seguintes à hora habitual. Se tiver tomado corretamente os comprimidos nos 7 dias anteriores ao comprimido esquecido, a proteção contra a

gravidez não é diminuída e não é necessário usar precauções adicionais. Contudo, se esqueceu mais do que 1 comprimido, utilize um método barreira, como o preservativo, como precaução adicional até que tenha tomado os comprimidos corretamente durante 7 dias seguidos.

Dia 18-24 da toma de comprimidos ativos brancos (ver figura e esquema)

Existe um risco particularmente elevado de você ficar grávida se se esquecer de tomar os comprimidos brancos ativos próximos do intervalo de comprimidos placebo amarelos. Este risco elevado pode ser evitado através de um ajuste no seu esquema de toma de comprimidos.

As duas opções seguintes podem ser seguidas. Não precisa de utilizar precauções adicionais desde que nos 7 dias anteriores ao comprimido esquecido tenha tomado todos os comprimidos corretamente. Se não for o caso, deverá seguir a primeira das duas opções e utilizar um método contraceptivo de barreira, (por exemplo, um preservativo), como precaução adicional até que tome os comprimidos corretamente durante 7 dias seguidos.

Opção 1:

Tome o último comprimido ativo branco esquecido assim que possível (mesmo que isso signifique que tem de tomar dois comprimidos ao mesmo tempo) e continue a tomar os comprimidos seguintes à hora habitual. Comece o próximo blister assim que terminarem os comprimidos ativos brancos do atual blister, isto é, **deite fora os comprimidos placebo amarelos**. Poderá não ter período menstrual até tomar os comprimidos placebo amarelos do final do segundo blister, mas poderá ter sangramentos leves ou semelhantes a menstruação enquanto estiver a tomar os comprimidos ativos brancos.

Opção 2:

Pare de tomar os comprimidos ativos brancos e inicie a toma dos comprimidos placebo amarelos no máximo durante 3 dias para que o número total de comprimidos placebo mais os comprimidos ativos brancos esquecidos não seja superior a 4. No final da toma dos comprimidos placebo amarelos, inicie o próximo blister.

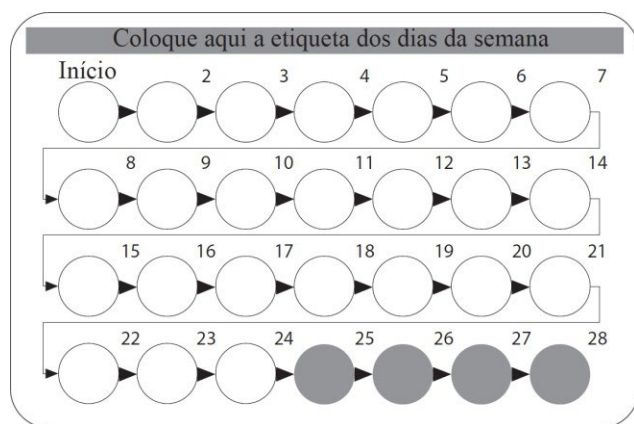
Se não se lembrar de quantos comprimidos ativos brancos se esqueceu, siga a primeira opção, utilize um método de barreira, como o preservativo, como precaução adicional até que tenha tomado os comprimidos corretamente durante 7 dias seguidos e fale com o seu médico (uma vez que pode não ter estado protegida de uma gravidez).

Se se esqueceu de tomar os comprimidos ativos brancos de um blister e não tiver o período menstrual conforme esperado mensalmente enquanto toma os comprimidos placebo amarelos do mesmo blister, poderá estar grávida. Tem de falar com o seu médico antes de iniciar o próximo blister.

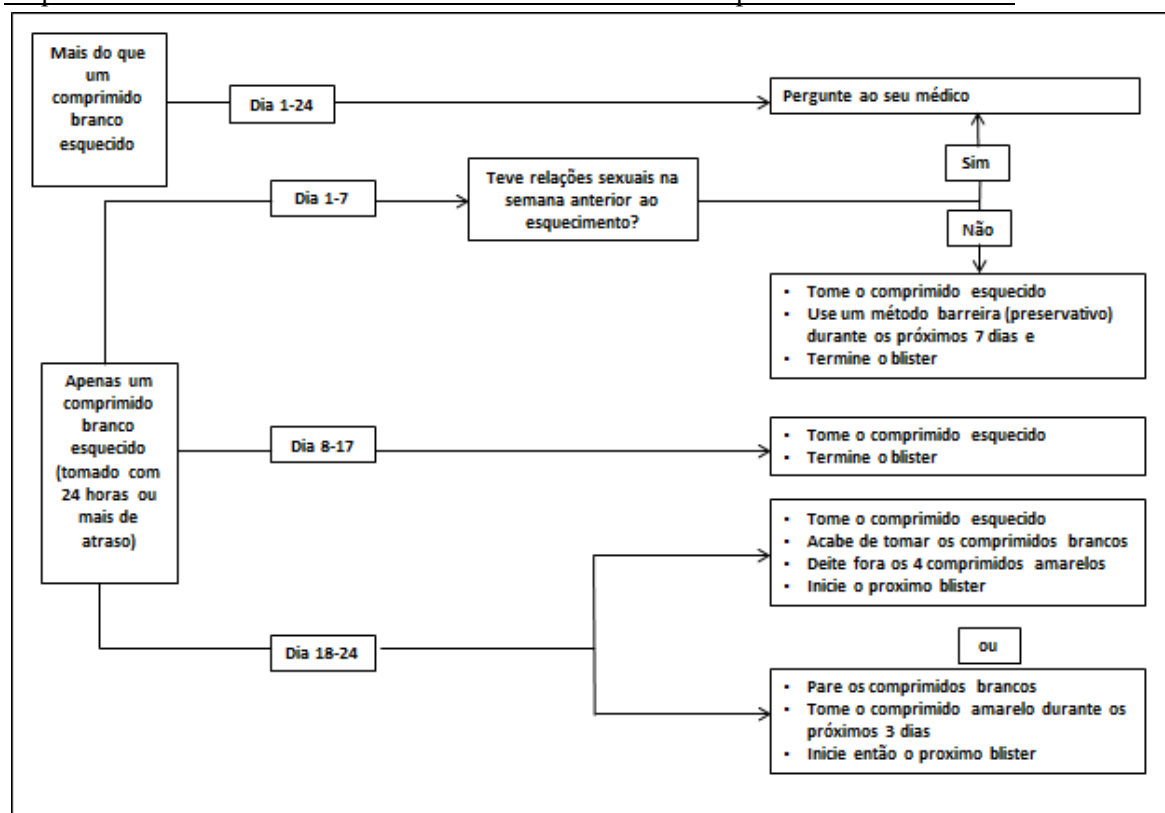
Os seguintes conselhos apenas se referem ao esquecimento de comprimidos placebo amarelos

Os últimos 4 comprimidos da quarta linha são comprimidos placebo que não contém substâncias ativas. Se se esqueceu de tomar um destes comprimidos, a proteção de Zoely contra uma gravidez mantém-se. Deite fora o(s) comprimido(s) placebo amarelo(s) que se esqueceu de tomar e comece a tomar os comprimidos do próximo blister à hora habitual.

Figura



Esquema: se estiver 24 horas ou mais atrasada na toma de comprimidos ativos brancos



Se vomitar ou tiver diarreia intensa

Se vomitar no período de 3 a 4 horas após tomar o comprimido ativo branco, ou tiver diarreia intensa, existe um risco de a substância ativa no comprimido de Zoely poder não ter sido completamente absorvidas pelo seu organismo. A situação é semelhante ao esquecimento de tomar um comprimido ativo branco. Após vomitar ou ter diarreia, deve tomar o mais cedo possível outro comprimido ativo branco de um blister de reserva. Se possível tome-o no período de *24 horas* de quando toma normalmente a sua pílula. Tome o comprimido seguinte à hora habitual. Se isto não é possível ou se tiverem passado 24 horas ou mais, deve seguir o conselho dado no "Caso se tenha esquecido de tomar Zoely". Se tiver diarreia intensa, contacte o seu médico.

Os comprimidos amarelos são comprimidos placebo que não contêm substâncias ativas. Se vomitar ou tiver diarreia intensa no período de 3 a 4 horas após tomar o comprimido placebo amarelo, a proteção de Zoely contra uma gravidez é mantida.

Se quiser atrasar o seu período menstrual

Apesar de não ser recomendado, poderá atrasar o seu período menstrual se deixar de tomar os comprimidos placebo amarelos na quarta linha e continuar diretamente com o próximo blister de Zoely. Poderá ter uma hemorragia ligeira ou parecida à menstruação quando usar o segundo blister. Quando quiser que o seu período menstrual comece durante o segundo blister, pare de tomar os comprimidos ativos brancos e comece a tomar os comprimidos placebo amarelos. Termine este segundo blister tomando os 4 comprimidos placebo amarelos e de seguida inicie o próximo (terceiro) blister. **Se não tiver a certeza do que fazer, peça aconselhamento junto do seu médico ou farmacêutico.**

Se quiser alterar o primeiro dia do seu período menstrual

Se tomar os comprimidos de acordo com as instruções, então o seu período menstrual irá começar nos dias em que toma o placebo. Se tem que mudar este dia, diminua o número de dias de placebo - quando toma os comprimidos placebo amarelos - (mas nunca aumente os dias - 4 é o máximo). Por exemplo, se começar a tomar os comprimidos placebo amarelos na sexta-feira e quer mudar para uma terça-feira (3 dias mais cedo) deve começar um novo blister 3 dias mais cedo que o habitual. Pode não ter qualquer hemorragia durante o período mais curto da toma dos comprimidos placebo amarelo.

Enquanto estiver a utilizar o blister seguinte, pode ter uma hemorragia ligeira ou parecida à

menstruação enquanto estiver a tomar os comprimidos ativos brancos.

Se não tiver a certeza do que fazer, peça aconselhamento junto do seu médico ou farmacêutico.

Se tiver perdas de sangue inesperadas

Tal como com todas as pílulas combinadas, durante os primeiros meses, poderá ter perdas de sangue vaginais irregulares (*spotting* ou hemorragias intra-cíclicas) entre os seus períodos menstruais. Poderá ter necessidade de utilizar pensos higiénicos ou tampões, mas continue a tomar os seus comprimidos como habitualmente. Geralmente, as perdas de sangue irregulares param quando o seu corpo se adaptou à pílula (geralmente após cerca de 3 meses). Se as perdas de sangue continuarem, se se tornarem mais intensas ou recomeçarem, fale com o seu médico.

Se não teve um ou mais períodos menstruais

Os ensaios clínicos com Zoely revelaram que ocasionalmente poderá não ter o seu período menstrual mensal regular após o dia 24.

- Se tomou todos os comprimidos corretamente, e não vomitou ou teve diarreia intensa, ou utilizou outros medicamentos, então é muito pouco provável que esteja grávida. Continue a tomar Zoely como habitualmente. Veja também na secção 3 “Se vomitar ou tiver diarreia intensa” ou na secção 2 “Outros medicamentos e Zoely”.
- Se **não** tomou todos os comprimidos corretamente, ou se não tiver dois períodos menstruais seguidos, poderá estar grávida. Fale com o seu médico imediatamente. Não inicie o próximo blister de Zoely até que o seu médico confirme que não está grávida.

Se parar de tomar Zoely

Pode parar de tomar Zoely em qualquer altura. Se não quiser engravidar, peça primeiro informação ao seu médico sobre outros métodos de controlo da natalidade.

Se parar de tomar Zoely porque deseja engravidar, é melhor esperar até ter um período menstrual natural antes de tentar engravidar. Isto ajudará a calcular a data do parto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver algum efeito indesejável, particularmente se for severo ou persistente, ou tenha alguma alteração na sua saúde que pense ser devida a Zoely, por favor informe o seu médico.

Um risco aumentado de coágulo sanguíneo nas suas veias (tromboembolismo venoso (TEV)) ou coágulos sanguíneos nas suas artérias (tromboembolismo arterial (TEA)) está presente em todas as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais combinados. Para informação mais detalhada acerca dos diferentes riscos de utilizar contraceptivos hormonais combinados, por favor veja a secção 2, “O que precisa de saber antes de utilizar Zoely”.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram relacionados com a utilização de Zoely:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- acne
- alterações nos períodos menstruais (por exemplo, ausentes ou irregulares)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diminuição do desejo sexual; depressão do humor ou humor deprimido; alterações de humor
- dor de cabeça ou enxaquecas
- sentir-se doente (náuseas)
- períodos menstruais intensos; dor nas mamas; dor pélvica
- peso aumentado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- apetite aumentado, retenção de líquidos (edema)
- vermelhidão com calor
- abdômen (barriga) inchado(a)
- aumento do suor, perda de cabelo, comichão, pele seca, pele oleosa
- sensação de peso nos membros
- períodos regulares mas reduzidos, aumento das mamas, caroços na mama, produção de leite mesmo não estando grávida, síndrome pré-menstrual, dor durante a relação sexual, secura na vagina ou na vulva, espasmos (contrações) do útero
- irritabilidade
- enzimas do fígado aumentadas

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- coágulos sanguíneos prejudiciais numa veia ou artéria, por exemplo:
 - numa perna ou pé (TVP)
 - num pulmão (EP)
 - ataque cardíaco
 - acidente vascular cerebral
 - mini- AVC ou sintomas semelhantes a um AVC transitório conhecido como acidente isquémico transitório (AIT)
 - coágulo sanguíneo no fígado, estômago/intestino, rins ou olho.

A probabilidade de ter um coágulo sanguíneo poderá ser maior se tiver outras condições que aumentem este risco. (Ver secção 2 para mais informação sobre as condições que aumentam o risco de coágulos sanguíneos e os sintomas de um coágulo sanguíneo.)

- apetite diminuído
- aumento do desejo sexual
- alterações na atenção
- olho seco, intolerância às lentes de contacto
- boca seca
- manchas de cor amarela-acastanhada, principalmente na cara, crescimento excessivo de pelos
- odor vaginal, mal-estar na vagina ou na vulva
- fome
- doença da vesícula biliar

Foram notificadas reações alérgicas (hipersensibilidade) em utilizadoras de Zoely, mas a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Encontra-se descrita na secção 3 “Quando e como tomar os comprimidos”, “Se tiver perdas de sangue inesperadas” e “Se não teve um ou mais períodos menstruais” informação adicional sobre os efeitos indesejáveis possíveis das alterações nos períodos menstruais (por exemplo, ausentes ou irregulares) durante a utilização de Zoely.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zoely

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

As pílulas combinadas (incluindo os comprimidos de Zoely) que já não sejam necessárias não devem ser eliminadas na canalização ou no sistema de esgoto municipal. As substâncias hormonais ativas do comprimido podem ter efeitos nocivos se atingirem o meio aquático. Os comprimidos devem ser devolvidos à farmácia ou eliminados de outra forma segura de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zoely

- As substâncias ativas são: acetato de nomegestrol e estradiol
Comprimidos revestidos por película ativos brancos: Cada comprimido contém 2,5 mg de acetato de nomegestrol e 1,5 mg de estradiol (hemi-hidratado).
Comprimidos revestidos por película placebo amarelos: Os comprimidos não contêm substâncias ativas.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido (comprimidos revestidos por película ativos brancos e placebo amarelos):
Lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Zoely contém lactose), celulose microcristalina (E460), crospovidona (E1201), talco (E553b), estearato de magnésio (E572) e sílica coloidal anidra
Revestimento do comprimido (comprimidos revestidos por película ativos brancos):
Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 e talco (E553b)
Revestimento do comprimido (comprimidos revestidos por película placebo amarelos):
Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro negro (E172)

Qual o aspeto de Zoely e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película ativos (comprimidos) são brancos e redondos. Têm gravado o código “ne” em ambos os lados.

Os comprimidos revestidos por película placebo são amarelos e redondos. Têm gravado o código “p” em ambos os lados.

Zoely é fornecido em blisters de 28 comprimidos revestidos por película (24 comprimidos revestidos por película ativos brancos e 4 comprimidos revestidos por película placebo amarelos) dentro de uma embalagem. Apresentações: 28, 84, 168 e 364 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para estradiol / acetato de nomegestrol, as conclusões científicas são as seguintes:

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Considerando os dados disponíveis provenientes de ensaios clínicos sobre a interação medicamentosa entre etinilestradiol e antivirais de ação direta usados nos tratamentos da hepatite C, a qual leva a um aumento significativo das enzimas hepáticas, particularmente a contraindicação adicionada recentemente entre etinilestradiol e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir adotada durante o procedimento de avaliação única dos RPS (PSUSA) para clormadinona/etinilestradiol² e alargada a todos os medicamentos contendo etinilestradiol por decisão do CMDh³, considerando também as recomendações anteriores que extrapolaram as interações medicamentosas entre etinilestradiol e combinações contra o vírus da hepatite C (Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina) e Maviret (glecaprevir/pibrentasvir)) para medicamentos contendo estradiol^{4, 5}, e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma interação entre estradiol/nomegestrol e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir que origine distúrbios da função hepática é, pelo menos, uma possibilidade razoável. Propõem-se atualizações da informação do medicamento para refletir esta interação com Vosevi (4.4 e 4.5). Adicionalmente, a menção existente de interações medicamentosas entre Viekirax e nomegestrol/estradiol deve ser corrigida, uma vez que, durante o desenvolvimento de Viekirax, o regime estudado foi *ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina* e não *ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir*^{6, 7}.

O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm nomegestrol/estradiol deve ser alterada em conformidade. Esta recomendação também deve ser aplicada a todos os medicamentos que contêm estradiol, em particular RCM principais para terapia hormonal de substituição.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a estradiol / acetato de nomegestrol, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) estradiol / acetato de nomegestrol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

² PSUSA/00000679/202111

³ EMA/CMDh/771810/2022

⁴ EMEA/H/C/001213/II/0038

⁵ PSUSA/00002182/202101

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_en.pdf

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/viekirax-epar-public-assessment-report_en.pdf