

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vita aktiva filmdragerade tabletter: En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg nomegestrolacetat och 1,5 mg estradiol (som hemihydrat).

Gula filmdragerade placebotabletter: Tabletterna innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämnen med känd effekt

En vit aktiv filmdragerad tablett innehåller 57,71 mg laktosmonohydrat.

En gul filmdragerad placebotablett innehåller 61,76 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Aktiva filmdragerade tabletter: vita, runda och märkta med ”ne” på båda sidorna.

Filmdragerade placebotabletter: gula, runda och märkta med ”p” på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception.

Vid beslut att förskriva Zoely ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Zoely jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En tablett ska tas dagligen 28 dagar i följd. Varje tablettkarta börjar med 24 vita tabletter med aktiv substans, följt av 4 gula placebotabletter. Nästa tablettkarta ska påbörjas direkt efter att föregående tablettkarta avslutats utan tablettuppehåll och oavsett om bortfallsblödning har inträffat eller inte. En bortfallsblödning startar vanligtvis 2-3 dagar efter att man tagit den sista vita tabletten och behöver inte ha slutat när nästa tablettkarta påbörjas. Se även under ”Kontroll av menstruationscykeln” i avsnitt 4.4.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Data från patienter med nedsatt njurfunktion saknas, nedsatt njurfunktion förväntas dock inte påverka elimineringen av nomegestrolacetat eller estradiol.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom metabolismen av steroidhormoner kan vara nedsatt hos patienter med svår leversjukdom, är användning av Zoely hos dessa kvinnor inte indicerad så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till det normala (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Oral användning.

Hur man tar Zoely

Tabletterna måste tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt utan att man behöver ta hänsyn till måltider. Tabletterna ska tas i den ordning som anges på tablettkartan och vid behov tillsammans med lite vätska. Etiketter med veckodagsmarkeringar tillhandahålls. Kvinnan ska välja den veckodagsetikett som börjar med hennes startdag och klistra den på tablettkartan.

Hur man påbörjar behandling med Zoely

Ingen hormonell preventivmetod har använts under föregående menstruationscykel (under den senaste månaden)

Den första tabletten ska tas på den första dagen i kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs på menstruationens första dag). Om man gör så behövs inget kompletterande skydd.

Byte från en annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerade p-piller, vaginalring eller p-plåster)

Kvinnan ska helst starta med Zoely dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiva substanser) från hennes senaste kombinerade p-piller, men allra senast dagen efter den tablettfria- eller placeboperioden från hennes senaste kombinerade p-piller. Om vaginalring eller p-plåster har använts, ska kvinnan helst börja använda Zoely samma dag som avlägsnandet men senast då nästa insättning/applicering skulle ha ägt rum.

Byte från en metod med enbart gestagen (minipiller, implantat, injektion) eller från en hormonspiral

Kvinnan kan byta vilken dag som helst från minipiller och då ska Zoely påbörjas nästa dag. Ett implantat eller en hormonspiral kan avlägsnas vilken dag som helst och då ska Zoely påbörjas samma dag som uttaget. Om man byter från ett injektionspreparat, ska Zoely påbörjas samma dag som nästa injektion skulle ha getts. I alla dessa fall ska kvinnan rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod tills hon tagit en vit aktiv tablett dagligen 7 dagar i följd.

Efter abort i första trimestern

Kvinnan kan börja omedelbart. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

Kvinnan ska rekommenderas att börja mellan 21 och 28 dagar efter förlossningen eller efter abort i andra trimestern. Vid senare start ska kvinnan rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod tills hon tagit en vit aktiv tablett dagligen 7 dagar i följd. Om kvinnan redan har haft samlag, måste graviditet uteslutas innan hon startar med kombinerade p-piller eller invänta den första menstruationen.

För ammande kvinnor se avsnitt 4.6.

Glömd tablett

Följande rekommendationer gäller endast glömda vita aktiva tabletter:

Om kvinnan är mindre än 24 timmar sen med att ta den aktiva tabletten, är skyddet mot graviditet inte nedsatt. Kvinnan ska ta tabletten så snart som möjligt och efterföljande tabletter ska tas vid ordinarie tidpunkt.

Om hon är 24 timmar eller mer än 24 timmar sen med att ta den aktiva tabletten, kan graviditetsskyddet vara nedsatt.

Glömd tablett kan hanteras med hjälp av följande två grundregler:

- 7 dagars oavbrutet intag av ”vita aktiva tabletter” krävs för att uppnå en adekvat hämning av ägglossningen.
- Ju fler ”vita aktiva tabletter” som har glömts och ju närmare de glömda tabletterna är de 4 gula placebotabletterna desto högre är risken för graviditet.

Dag 1-7

Kvinnan ska ta den senast glömda vita tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna vid ordinarie tidpunkt. En barriärmetod som kondom bör användas tills hon tagit en vit tablett dagligen 7 dagar i följd. Om kvinnan har haft samlag under de 7 föregående dagarna, bör möjligheten av en graviditet beaktas.

Dag 8-17

Kvinnan ska ta den senast glömda vita tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att kvinnan tagit tabletterna korrekt de 7 föregående dagarna innan den första glömda tabletten, behövs inget kompletterande skydd. Om hon har glömt fler än 1 tablett, bör hon dock rådas att använda kompletterande skydd tills hon tagit en vit tablett dagligen 7 dagar i följd.

Dag 18-24

Risken för minskad tillförlitlighet är högre på grund av det kommande intervallet med gula placebotabletter. Genom att anpassa tablettintaget kan man dock förhindra att graviditetsskyddet försämras. Följer man något av följande två alternativ behövs därför inget kompletterande skydd, under förutsättning att kvinnan tagit alla tabletter korrekt de 7 föregående dagarna innan den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och kompletterande skydd bör användas även de följande 7 dagarna.

1. Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills alla aktiva tabletter har tagits. De 4 placebotabletterna från sista raden av tablettkartan ska kasseras. Nästa tablettkarta ska påbörjas med en gång. Kvinnan kommer sannolikt inte att få någon bortfallsblödning förrän alla aktiva tabletter på den andra tablettkartan har tagits, men hon kan få en stänkblödning eller genombrottsblödning under tiden då hon tar aktiva tabletter.
2. Kvinnan kan också rådas att avbryta intaget av aktiva tabletter från den aktuella tablettkartan. Hon ska därefter ta placebotabletter från den sista tabletttraden i maximalt 3 dagar så att det totala antalet placebotabletter inklusive glömda vita aktiva tabletter inte överstiger 4, och därefter fortsätta med nästa tablettkarta.

Om kvinnan har glömt att ta tabletter och därefter inte får någon bortfallsblödning under dagarna med placebotabletter, bör möjligheten av en graviditet beaktas.

Observera: om kvinnan inte är säker på antalet eller färgen på de glömda tabletterna och vilket råd som ska följas, ska en barriärmetod användas tills hon tagit en vit aktiv tablett dagligen 7 dagar i följd.

Glömd gul placebotablett

Graviditetsskyddet är inte nedsatt. Gula tabletter från den sista fjärde raden på tablettkartan kan uteslutas. Glömda tabletter bör dock kastas för att undvika oavsiktlig förlängning av perioden med placebotabletter.

Råd vid gastrointestinala besvär

Vid svåra gastrointestinala besvär (t ex kräkningar eller diarré) kan upptaget av de aktiva substanserna vara ofullständigt och kompletterande preventivmedel bör användas. Vid kräkningar 3-4 timmar efter intag av vit tablett ska tablett betraktas som missad och en ny tablett ska tas så snart som möjligt. Den nya tablett ska tas inom 24 timmar från den vanliga tiden om möjligt. Nästa tablett ska därefter tas vid ordinarie tidpunkt. Om 24 timmar eller mer än 24 timmar har passerat sedan föregående tablettintag, är råden om glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2 ”Glömd tablett” tillämpliga. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag så måste hon ta extra vita tabletter från en annan tablettkarta.

Hur man ändrar eller skjuter upp bortfallsblödningen (menstruationen)

För att förskjuta menstruationen ska kvinnan fortsätta med en ny tablettkarta Zoely utan att ta de gula placebotabletterna från den pågående tablettkarta. Förskjutningen kan pågå så länge som önskas ända tills de vita aktiva tabletterna på den nya tablettkarta är slut. Efter att de gula placebotabletterna på den andra tablettkarta tagits återgår man till normalt intag av Zoely. Under förskjutningen kan kvinnan få en genombrottsblödning eller stänklödning.

För att förskjuta startdag för bortfallsblödningen till en annan dag än kvinnan är van vid med sitt nuvarande schema kan hon ges rådet att förkorta nästkommande placeboperiod med upp till 4 dagar. Ju kortare intervallet är desto större är risken att bortfallsblödningen uteblir och att hon får en genombrottsblödning eller stänklödning under den tid då tabletter från nästa tablettkarta tas (precis som vid förskjutning av menstruationen).

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Då inga epidemiologiska data ännu finns tillgängliga för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller 17 β -estradiol, anses kontraindikationerna för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol tillämpliga också vid användning av Zoely. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av Zoely, ska man omedelbart sluta använda läkemedlet.

- Förekomst av eller risk för venös tromboemboli (VTE)
 - o venös tromboemboli – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t ex djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboemboli, t ex APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
 - o större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
 - o hög risk för venös tromboemboli på grund av förekomst av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboemboli (ATE)
 - o arteriell tromboemboli – pågående arteriell tromboemboli, anamnes på arteriell tromboemboli (t ex hjärtinfarkt) eller prodromala tillstånd (t ex angina pectoris).
 - o cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t ex transitorisk ischemisk attack, TIA).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboemboli, t ex hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - o migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
 - o hög risk för arteriell tromboemboli på grund av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomsten av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom

- allvarlig hypertoni
- allvarlig dyslipoproteinemi.
- Förekomst av eller anamnes på pankreatit om den är associerad med svår hypertriglyceridemi.
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t ex i genitalorganen eller bröstet).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Zoely diskuteras med kvinnan.

I händelse av försämring eller en första uppkomst av dessa tillstånd eller riskfaktorer, bör kvinnan rådaskontaktas sin läkare/barnmorska för att ta ställning till om användningen av Zoely bör avbrytas. Alla data som presenteras nedan är baserade på epidemiologiska data som bygger på användning av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol. Zoely innehåller 17 β -estradiol. Eftersom inga epidemiologiska data finns tillgängliga ännu för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller estradiol bedöms varningarna vara tillämpliga vid användning av Zoely.

Risk för venös tromboemboli (VTE)

- Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboemboli (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimater eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Risken med Zoely jämfört med dessa produkter med lägre risk är ännu inte känd. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel, hur hennes riskfaktorer påverkar denna risk och att hennes risk för VTE är störst under det första årets användning. Det finns också vissa belegg för att risken ökar när ett kombinerat hormonellt preventivmedel sätts in igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**
- Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period av ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Epidemiologiska studier med kvinnor som använder låg dos av kombinerade hormonella preventivmedel (<50 mikrogram etinylestradiol) har visat att av 10 000 kvinnor kommer mellan 6 och 12 att utveckla VTE under ett år.
- Man uppskattar att av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år.
- Risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller nomegestrolacetat i kombination med estradiol jämfört med risken för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel i låg dos är ännu inte känd.
- Antalet fall av VTE per år med kombinerade hormonella preventivmedel med låg dos är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller efter förlossning.
- VTE kan vara dödligt i 1-2% av fallen.

¹ Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med cirka 2,3 till 3,6 för icke-användning.

- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats inträffa i andra blodkärl, t ex i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer, hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel kan öka avsevärt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om multipla riskfaktorer föreligger (se tabell).

Zoely är kontraindicerat om kvinnan har multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venös trombos (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna - i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte ordinerats (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

| Risikfaktor | Kommentar |
|---|---|
| Fetma (BMI över 30 kg/m ²) | Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer. |
| Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, kirurgiska ingrepp i ben eller bäcken, neurokirurgi eller större trauma Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer. | I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-piller (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Zoely inte har satts ut i förväg. |
| Positiv hereditet (venös tromboemboli hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år t ex före 50 års ålder). | Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel. |
| Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE. | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi. |
| Stigande ålder | Framför allt hos kvinnor över 35 år. |

- Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit för uppkomsten eller progression av venös trombos.
- Den ökade risken för tromboemboli vid graviditet och i synnerhet 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådås att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med röd eller missfärgad hud på benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfäddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t ex andfäddhet och hosta) är icke-specifika och kan misstolkas som vanliga eller mindre allvarliga händelser (t ex luftvägsinfektion).

Andra tecken på vaskulär oklusion kan omfatta plötslig smärta, svullnad och lätt blåmissfärgning av en extremitet.

Om oklusion uppkommer i ögat kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synbortfall. Ibland kan synbortfall ske nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboemboli (ATE)

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboemboli (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t ex transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara livshotande.

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Zoely är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna - i detta fall bör hennes totala risk för ATE beaktas. Om förhållandet nytta-risk bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte ordinerats (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

| Risikfaktor | Kommentar |
|--|--|
| Stigande ålder | Framför allt hos kvinnor över 35 år. |
| Rökning | Kvinnor över 35 år bör avrådas från att röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod. |
| Hypertoni | |
| Fetma (BMI över 30 kg/m ²) | Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer. |

| | |
|--|--|
| Positiv hereditet (arteriell tromboemboli hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga årt ex före 50 års ålder). | Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel. |
| Migrän | En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl till att omedelbart avbryta användandet. |
| Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus. |

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på ena sidan av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsligt svårt att se med ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Övergående symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan omfatta:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck- eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller känsla av kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest, eller andfäddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

- En ökad risk för cervixcancer har rapporterats vid långtidsanvändning av kombinerade p-piller i vissa epidemiologiska studier (>5 år) men det råder fortfarande olika uppfattningar om i vilken utsträckning dessa fynd kan hänföras till de förbryllande effekterna av sexuellt beteende och andra faktorer som humant papillomvirus (HPV). Inga epidemiologiska data rörande risken för cervixcancer hos användare av Zoely finns tillgängliga.
- Vid användning av högdos kombinerade p-piller (50 µg etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om det också gäller kombinerade p-piller som innehåller 17β-estradiol återstår att bevisa.
- En meta-analys från 54 epidemiologiska studier visade en något ökad relativ risk (RR=1,24) för att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under 10 år efter avslutad behandling med kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av diagnostiserad bröstcancer hos dem som använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller

litet jämfört med den totala risken för att få bröstcancer. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade än hos dem som aldrig använt p-piller. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare bröstcancerdiagnos hos användare av kombinerade p-piller, en biologisk effekt av p-piller eller en kombination av båda.

- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör ska därför övervägas som differentialdiagnos då kraftig smärta i bukens övre del, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Hepatit C

- Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir. Se avsnitt 4.5.

Andra tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för detta, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.
- Även om mindre ökning av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta ökning ovanligt. Något samband mellan användning av kombinerade p-piller och klinisk hypertoni har inte fastställts. Om en kliniskt manifest blodtrycksökning uppträder vid användning av kombinerade p-piller är det lämpligt att behandlingen avbryts och hypertoni behandlas. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med kombinerade p-piller återupptas, om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.
- Följande tillstånd har rapporterats uppträda eller förvärras både under graviditet och vid användning av kombinerade p-piller, men bevisen för ett samband med kombinerade p-piller är ofullständiga: ikterus och/eller pruritus i samband med kolestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otoskleros-relaterad hörselnedsättning.
- Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener orsaka eller förvärra symtomen på angioödem.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med kombinerade p-piller tills levervärdena har normaliserats. Vid recidiv av kolestatisk ikterus, som först uppträtt under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner, ska behandlingen med kombinerade p-piller avbrytas.
- Även om kombinerade p-piller kan ha en effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans, finns inga bevis för att den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller i lågdos (innehållande <0,05 mg etinylestradiol) behöver ändras. Kvinnor med diabetes ska emellertid observeras noggrant vid användning av kombinerade p-piller, särskilt under den första månaden av behandlingen.
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit och förvärrad depression har associerats med användning av kombinerade p-piller.
- Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolett strålning när de använder kombinerade p-piller.
- Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

Läkarundersökning/konsultation

Innan Zoely påbörjas eller sätts in på nytt ska en fullständig anamnes tas (inklusive hereditet) och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en medicinsk undersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med Zoely jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtom på VTE och ATE, kända riskfaktorer och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan bör också uppmanas om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa de råd som ges där. Hur ofta kvinnan bör komma på kontroll och vilka undersökningar som bör utföras baseras på etablerad klinisk praxis och anpassas till den enskilda kvinnan.

Kvinnor ska upplysas om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

Minskad effekt

Skyddseffekten av kombinerade p-piller kan minska vid t ex glömda tabletter (se avsnitt 4.2), gastrointestinala besvär under intag av aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller vid samtidigt intag av läkemedel som minskar plasmakoncentrationerna av nomegestrolacetat och/eller estradiol (se avsnitt 4.5).

Kontroll av menstruationscykeln

Vid behandling med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (stänksblödning eller genombrottsblödning) förekomma, särskilt under de första månaderna av behandlingen. Därför är det meningsfullt att utvärdera oregelbundna blödningar först när kvinnan vant sig vid p-piller, efter cirka 3 månader. Den procentuella andelen kvinnor som använt Zoely och som upplevt mellanblödning efter denna anpassningstid varierade mellan 15-20 %.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör man överväga icke-hormonella orsaker och vidta lämpliga diagnostiska åtgärder för att utesluta malignitet eller graviditet. Det kan innebära att en skrapning görs.

Varaktigheten av bortfallsblödningen hos kvinnor som använder Zoely är i genomsnitt 3-4 dagar. Hos användare av Zoely kan bortfallsblödningen också utebli trots att kvinnan inte är gravid. I kliniska studier varierade utebliven bortfallsblödning under cyklerna 1-12 mellan 18 %-32 %. I dessa fall var den uteblivna bortfallsblödningen inte associerad med en ökad förekomst av genombrottsblödningar/stänksblödningar i efterföljande cykler. 4,6 % av kvinnorna hade ingen bortfallsblödning under de tre första cyklerna vid användning och förekomsten av utebliven bortfallsblödning i senare cykler vid användning var hög i denna undergrupp, med en variation mellan 76 %-87 % hos kvinnorna. 28 % av kvinnorna upplevde utebliven bortfallsblödning i minst en av cyklerna 2, 3 och 4, vilken var associerad med en ökad förekomst av utebliven bortfallsblödning i senare cykler vid användning, med en variation mellan 51 %-62 %.

Om bortfallsblödning uteblir och Zoely har tagits enligt instruktionerna som beskrivs i avsnitt 4.2, är det inte troligt att kvinnan är gravid. Om kvinnan däremot inte använt Zoely enligt instruktionerna eller om två bortfallsblödningar uteblir efter varandra, måste graviditet uteslutas innan behandling med Zoely kan fortsätta.

Pediatrik population

Det är okänt om mängden estradiol i Zoely är tillräcklig för att upprätthålla lämpliga nivåer av estradiol hos ungdomar, särskilt för tillväxt av benmassa (se avsnitt 5.2).

Laboratorieundersökningar

Användning av steroidhormoner som ingår i preventivmedel kan påverka vissa laborietester, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner, t ex kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner

Observera: Man ska kontrollera produktresuméerna för övriga läkemedel som används för att identifiera potentiella interaktioner.

Påverkan av andra läkemedel på Zoely

Interaktioner mellan p-piller och enzyminducerande läkemedel kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception.

Hepatisk metabolism: Interaktioner kan inträffa med substanser som inducerar CYP450-enzym, vilket kan resultera i reducerade koncentrationer av könshormoner och minskad effekt av kombinerade p-piller, inklusive Zoely. Dessa substanser representeras främst av antikonvulsiva medel (t ex karbamazepin, topiramid, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamat); anti-infektösa läkemedel (t ex rifampicin, rifabutin, griseofulvin); johannesört; bosentan samt HIV eller hepatit C-virus (HCV) proteashämmare (t ex ritonavir, boceprevir, telaprevir) och icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (t ex efavirenz).

Enzyminduktion kan inträffa efter ett par dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras generellt inom några veckor. Efter att läkemedelsbehandlingen har avbrutits kan enzyminduktion pågå i ca 28 dagar.

En barriärmetod ska också användas under samtidig behandling med en enzyminducerare och 28 dagar efter avslutad behandling. Vid långtidsbehandling med läkemedel som inducerar leverenzym bör annan preventivmetod övervägas.

Om den samtidiga läkemedelsbehandlingen fortsätter efter det att de aktiva tablettorna tagit slut i den aktuella blisterförpackningen, ska nästa blisterförpackning påbörjas direkt utan det vanliga intervallet med placebotabletter.

Samtidig administrering av starka (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller måttliga (t ex flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka serumkoncentrationerna av östrogener eller gestagener.

Inga interaktionsstudier har utförts med Zoely men två studier har utförts med rifampicin respektive ketokonazol med en högre dos av nomegestrolacetat/estradiol-kombination (3,75 mg nomegestrolacetat + 1,5 mg estradiol) på postmenopausala kvinnor. Samtidig användning av rifampicin minskar $AUC_{0-\infty}$ av nomegestrolacetat med 95 % och ökar $AUC_{0-t_{last}}$ av estradiol med 25 %. Samtidig användning av ketokonazol (200 mg engångsdos) ändrar inte estradiolmetabolism medan ökning i maximal koncentration (85 %) och $AUC_{0-\infty}$ (115 %) av nomegestrolacetat observerades, vilket saknar klinisk relevans. Liknande slutsatser förväntas hos kvinnor i fertil ålder.

Påverkan av Zoely på andra läkemedel

Preventivmedel innehållande etinylestradiol kan minska koncentrationerna av lamotrigin med ca 50 %. Särskild uppmärksamhet bör iaktas när man introducerar ett kombinerat preventivmedel, även med estradiol, till en väl ekvibrerad kvinna behandlad med lamotrigin.

Andra interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zoely är inte indicerat under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användning av Zoely ska behandlingen snarast avbrytas.

De flesta epidemiologiska studier har inte visat någon ökad risk för skador på foster när kvinnor använt kombinerade p-piller som innehåller etinylestradiol innan de blivit gravida, inte heller har man sett några teratogena effekter när kvinnor av misstag behandlats med kombinerade p-piller innehållande etinylestradiol i tidig graviditet.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter visade inga negativa effekter av Zoely på fostret eller på det nyfödda barnet.

I djurstudier har reproduktionstoxicitet observerats med nomegestrolacetat/estradiol-kombination (se Prekliniska säkerhetsuppgifter i avsnitt 5.3).

Den ökade risken för VTE efter förlossning ska beaktas vid återinsättning av Zoely (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Små mängder av steroidhormoner och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken men det finns inga bevis för att det negativt påverkar barnets hälsa.

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller, eftersom de kan reducera mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Därför ska kombinerade p-piller inte rekommenderas förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. En alternativ preventivmetod ska föreslås till kvinnor som önskar amma.

Fertilitet

Zoely är indicerat för att förhindra graviditet. För information om återgång till fertilitet, se avsnitt 5.1.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zoely har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sex kliniska multicenterstudier som varade i upp till ett år utfördes för att utvärdera säkerheten för Zoely. Totalt inkluderades 3 434 kvinnor i åldern 18-50 år och slutförde 33 828 cykler.

Biverkningar i tabellform

Möjliga relaterade biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar eller efter marknadsintroduktionen av Zoely är listade i tabellen nedan.

Alla biverkningar är listade enligt organklass och frekvens; mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

| Klassificering av organsystem | Biverkningar med MedDRA term ¹ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta |
| Metabolism och nutrition | | | ökad aptit, vätskeretention | minskad aptit |
| Psykiska störningar | | minskad libido, depression/ nedstämdhet, humörsvängningar | | ökad libido |
| Centrala och perifera nervsystemet | | huvudvärk, migrän | | cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack, uppmärksamhetsstörning |
| Ögon | | | | kontaktlins-intolerans/ torra ögon |
| Blodkärl | | | värmevallningar | venös tromboembolism |
| Magtarmkanalen | | illamående | utspänd buk | Muntorrhet |
| Lever och gallvägar | | | | kolelitis, kolecystit |
| Hud och subkutan vävnad | akne | | hyperhidros, alopeci, klåda, torr hud, seborré | kloasma, hypertrikos |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | tunghetskänsla | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | onormal bortfallsblödning | metrorragi, menorragi, smärta i bröstet, bäckensmärta | hypomenorré, bröstsvullnad, galaktorré, uterusspasm, premenstruellt syndrom, knutor i bröstet, dyspareuni, vulvovaginal torrhet | illaluktande flytning, vulvovaginalt obehag |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | | irritabilitet, ödem | Hunger |
| Undersökningar | | ökad vikt | förhöjda leverenzym | |

¹Den bäst lämpade MedDRA-termin för att beskriva ett visst tillstånd är listad. Synonymer eller relaterade tillstånd är inte listade men bör också tas med i beräkningen.

Förutom de ovan nämnda biverkningarna har överkänslighetsreaktioner rapporterats hos användare av Zoely (med okänd frekvens).

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t ex myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer detalj i avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Multipla doser med upp till fem gånger den dagliga dosen av Zoely och enkeldoser upp till 40 gånger den dagliga dosen nomegestrolacetat ensamt har använts hos kvinnor utan att äventyra säkerheten. Baserat på generella erfarenheter med kombinerade p-piller är de symtom som kan uppträda: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och behandlingen bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner, Antikonceptionella medel, Gestagener och estrogener, ATC-kod G03A A14.

Verkningsmekanism

Nomegestrolacetat är ett mycket selektivt gestagen derivat från det naturligt förekommande steroidhormonet progesteron. Nomegestrolacetat har stark affinitet till den humana progesteronreceptorn och har en anti-gonadotrop aktivitet, en progesteronreceptor-medierad anti-östrogen aktivitet, en måttlig anti-androgen aktivitet, och saknar helt östrogen, androgen, glukokortikoid eller mineralokortikoid aktivitet.

Det östrogen som finns i Zoely är 17 β -estradiol, ett naturligt östrogen identiskt med endogent humant 17 β -estradiol.

Den preventiva effekten av Zoely är baserad på samspelet mellan flera faktorer, de viktigaste av dessa faktorer är ovulationshämning och förändring av cervixsekretet.

Klinisk effekt och säkerhet

I två randomiserade, öppna och jämförande effekt-säkerhetsstudier har fler än 3 200 kvinnor behandlats med Zoely i 13 på varandra följande cykler och fler än 1 000 kvinnor med drospirenon 3 mg – etinylestradiol 30 μ g (21/7 regim).

I Zoely-gruppen rapporterades akne hos 15,4 % av kvinnorna (jämfört med 7,9 % i jämförelsegruppen), viktökning rapporterades hos 8,6 % av kvinnorna (jämfört med 5,7 % i jämförelsegruppen) och onormal bortfallsblödning (främst utebliven bortfallsblödning) rapporterades hos 10,5 % av kvinnorna (jämfört med 0,5 % i jämförelsegruppen).

I den kliniska prövningen som utfördes med Zoely i Europeiska unionen beräknades följande Pearl Index för åldersgruppen 18-35 år:

Metodfel: 0,40 (övre gräns 95 % KI 1,03)
Metod- och användarfel: 0,38 (övre gräns 95 % KI 0,97)

I den kliniska prövningen som utfördes med Zoely i USA beräknades följande Pearl Index för åldersgruppen 18-35 år:

Metodfel: 1,22 (övre gräns 95 % KI 2,18)
Metod- och användarfel: 1,16 (övre gräns 95 % KI 2,08)

I en randomiserad, öppen studie behandlades 32 kvinnor i 6 cykler med Zoely. När behandlingen med Zoely avslutats observerades en återkomst av ovulationen under de första 28 dagarna efter sista tablettintag hos 79 % av kvinnorna.

I en klinisk studie undersöktes endometriehistologi i en undergrupp kvinnor (n=32) efter 13 cyklers behandling. Inga onormala resultat observerades.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga avseende säkerhet och effekt hos ungdomar under 18 år. Tillgängliga farmakokinetiska data finns beskrivna i avsnitt 5.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nomegestrolacetat

Absorption

Oralt administrerat nomegestrolacetat absorberas snabbt. Maximala plasmanivåer av nomegestrolacetat på ungefär 7 ng/ml uppnås 2 timmar efter administrering av en enkeldos. Den absoluta biotillgängligheten av nomegestrolacetat efter en enkeldos är 63 %. Intag av mat hade ingen kliniskt relevant effekt på biotillgängligheten av nomegestrolacetat.

Distribution

Nomegestrolacetat är i hög utsträckning bundet till albumin (97-98 %), men binder inte till SHBG (sex hormone binding globulin) eller CBG (corticoid binding globulin). Den skenbara distributionsvolymen av nomegestrolacetat vid steady-state är $1\ 645 \pm 576$ l.

Metabolism

Nomegestrolacetat metaboliseras till flera inaktiva hydroxylerade metaboliter av cytokrom P450 leverenzym, huvudsakligen CYP3A4 och CYP3A5 med ett möjligt bidrag från CYP2C19 och CYP2C8. Nomegestrolacetat och dess hydroxylerade metaboliter genomgår omfattande fas 2-metabolism för att bilda glukuronid- och sulfatkonjugat. Skenbart clearance vid steady-state är 26 l/timme.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) är 46 timmar (med spridningen 28-83 tim) vid steady-state. Halveringstiden för eliminering av metaboliterna har inte fastställts. Nomegestrolacetat utsöndras via urin och feces. Ungefär 80 % av dosen utsöndras via urinen och feces inom 4 dagar. Efter 10 dagar var utsöndringen av nomegestrolacetat nästan fullständig och mängden som utsöndrades var större i feces än i urinen.

Linjäritet

Doslinjäritet observerades i intervallet 0,625-5 mg (uppmätt hos fertila och postmenopausala kvinnor).

Steady-state förhållanden

Farmakokinetiken av nomegestrolacetat påverkas inte av SHBG. Steady-state uppnås efter 5 dagar. Maximal plasmakoncentration av nomegestrolacetat på cirka 12 ng/ml uppnås 1,5 tim efter dosering. Medelplasmakoncentration vid steady-state är 4 ng/ml.

Läkemedelsinteraktioner

Nomegestrolacetat orsakar inga märkbara induktioner eller hämningar av några cytokrom P450 enzymer *in vitro* och har inga kliniskt relevanta interaktioner med P-gp transportören.

Estradiol

Absorption

Estradiol utsätts för en betydande första-passage-effekt efter oral administrering. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 1 %. Intag av mat hade ingen kliniskt relevant effekt på biotillgängligheten av estradiol.

Distribution

Distributionen av exogent och endogent estradiol är likartad. Östrogener distribueras utbrett i kroppen och man finner vanligtvis de högsta koncentrationerna i könshormonernas målorgan. Estradiol cirkulerar i blodet bundet till SHBG (37 %) och till albumin (61 %), endast cirka 1-2 % är obundet.

Metabolism

Exogent estradiol som administreras oralt genomgår en omfattande metabolism. Metabolismen av exogent och endogent estradiol är likartad. Estradiol omvandlas snabbt i tarmen och levern till flera metaboliter, huvudsakligen estron, som senare konjugeras och passerar den enterohepatiska cirkulationen. Det finns en dynamisk jämvikt mellan estradiol, estron och estronsulfat tack vare olika enzymatiska aktiviteter inkluderande estradioldehydrogenaser, sulfotransferaser och arylsulfataser. Oxidering av estron och estradiol involverar cytokrom P450 enzymer, huvudsakligen CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatiskt), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 och CYP2C9.

Eliminering

Estradiol försvinner snabbt från cirkulationen. På grund av metabolism och enterohepatisk cirkulation, finns en stor pool av cirkulerande östrogensulfater och glukuronider närvarande. Det resulterar i en mycket varierande halveringstid (korrigerad för utgångsvärdet) för eliminering av estradiol, vilken beräknas vara $3,6 \pm 1,5$ tim efter intravenös administrering.

Steady-state förhållanden

Maximal serumkoncentration av estradiol är cirka 90 pg/ml och uppnås 6 timmar efter dosering. Medelserumkoncentrationen är 50 pg/ml och dessa estradiolnivåer motsvarar de nivåer som förekommer under tidig och sen fas i kvinnans menstruationscykel.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för nomegestrolacetat (primärt mål) efter en oral enkeldos av Zoely hos friska unga kvinnor post-menarche och vuxna individer var likartad. Efter en oral enkeldos var dock exponeringen för estradiolkomponenten (sekundärt mål) 36 % lägre hos ungdomar jämfört med vuxna individer. Den kliniska relevansen av detta resultat är okänd.

Effekt av nedsatt njurfunktion

Det har inte utförts några studier för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken av Zoely.

Effekt av nedsatt leverfunktion

Det har inte utförts några studier för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken av Zoely. Metabolismen av steroidhormoner kan dock vara försämrade hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

Etniska grupper

Inga formella studier har utförts för att utvärdera farmakokinetiken i olika etniska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepade toxicitetsstudier med estradiol, nomegestrolacetat eller en kombination av båda har visat förväntade östrogena och gestagena effekter.

Reproduktionstoxikologiska studier med kombinationen har visat fostertoxicitet som är förenligt med estradiol exponering.

Genotoxicitet och karcinogenicitetsstudier har inte utförts med kombinationen. Nomegestrolacetat är inte genotoxiskt.

Man måste dock ha i åtanke att könshormoner kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna (vita aktiva filmdragerade tabletter och gula filmdragerade placebotabletter)

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Krospovidon (E1201)

Talk (E553b)

Magnesiumstearat (E572)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Tabletthölje (vita aktiva filmdragerade tabletter)

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Tabletthölje (gula filmdragerade placebotabletter)

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/aluminium innehållande 28 filmdragerade tabletter (24 vita filmdragerade tabletter och 4 gula filmdragerade tabletter).

Förpackningsstorlekar: 28, 84, 168 och 364 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Överblivna kombinerade p-piller (inkluderande Zoely tabletter) ska inte kastas i avloppet eller genom kommunens avfallshantering. De aktiva hormonerna i tabletten kan ha skadliga effekter om de når vattenmiljön. Tabletterna ska återlämnas till apotek eller kasseras på annat säkert sätt i enlighet med lokala krav. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 juli 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 21 april 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

| Beskrivning | Förfalldatum |
|--|--------------|
| Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): En prospektiv observationsstudie för att framför allt bedöma risken för venös tromboembolism (VTE) och ATE hos användare av nomegestrol/estradiol jämfört med risken för VTE hos användare av kombinerade p-piller som innehåller levonorgestrel. Inskick av den finala studierapporten. | 30 juni 2020 |

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmdragerade tabletter
nomegestrolacetat/estradiol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En vit aktiv tablett innehåller 2,5 mg nomegestrolacetat och 1,5 mg estradiol (som hemihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
364 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

| | |
|-----------------|-----------------------------|
| EU/1/11/690/001 | 28 filmdragerade tabletter |
| EU/1/11/690/002 | 84 filmdragerade tabletter |
| EU/1/11/690/003 | 168 filmdragerade tabletter |
| EU/1/11/690/004 | 364 filmdragerade tabletter |

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

zoely

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

[Ruta för placering av veckodagsetikett där det står:] Placera veckodagsetiketten här
[Dagnumrering för varje individuell tablett:] Start, 2,28
[Pilar som visar i vilken ordning tablettarna ska tas:] →

ARK MED VECKODAGSETIKETTER SOM MEDFÖLJER BIPACKSEDELN

Veckodagsetiketter

Välj den veckodagsetikett som börjar med din startdag.

Sätt etiketten på tablettkartan ovanpå texten 'Placera veckodagsetiketten här'.

| | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| SÖN | MÅN | TIS | ONS | TOR | FRE | LÖR |
| MÅN | TIS | ONS | TOR | FRE | LÖR | SÖN |
| TIS | ONS | TOR | FRE | LÖR | SÖN | MÅN |
| ONS | TOR | FRE | LÖR | SÖN | MÅN | TIS |
| TOR | FRE | LÖR | SÖN | MÅN | TIS | ONS |
| FRE | LÖR | SÖN | MÅN | TIS | ONS | TOR |
| LÖR | SÖN | MÅN | TIS | ONS | TOR | FRE |

[Ytterligare två ark med veckodagsetiketter för förpackningar med 3 tablettkartor:]

| | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| SÖN | MÅN | TIS | ONS | TOR | FRE | LÖR |
| MÅN | TIS | ONS | TOR | FRE | LÖR | SÖN |
| TIS | ONS | TOR | FRE | LÖR | SÖN | MÅN |
| ONS | TOR | FRE | LÖR | SÖN | MÅN | TIS |
| TOR | FRE | LÖR | SÖN | MÅN | TIS | ONS |
| FRE | LÖR | SÖN | MÅN | TIS | ONS | TOR |
| LÖR | SÖN | MÅN | TIS | ONS | TOR | FRE |

[Framför veckodagsetiketter avsedda för tablettkarta nr 2:] Tablettkarta 2

[Framför veckodagsetiketter avsedda för tablettkarta nr 3:] Tablettkarta 3

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmdragerade tabletter nomegestrolacetat/estradiol

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Viktig information om kombinerade hormonella preventivmedel:

- De är en av de mest pålitliga preventivmedel som finns om de används rätt.
- Risken för att få en blodpropp i vener eller artärer ökar något, speciellt under det första året eller när kombinerade hormonella preventivmedel börjar användas igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.
- Var uppmärksam och kontakta din läkare om du tror att du har symtom på en blodpropp (se avsnitt 2 "Blodproppar").

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare/barnmorska, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem.
- Om du får biverkningar, tala med läkare/barnmorska, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zoely är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Zoely
3. Hur du använder Zoely
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zoely ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zoely är och vad det används för

Zoely är ett p-piller som används för att förhindra graviditet.

- Alla 24 vita filmdragerade tabletter är aktiva tabletter som innehåller en liten mängd av två olika kvinnliga könshormoner. Dessa är nomegestrolacetat (ett gestagen) och estradiol (ett östrogen).
- De 4 gula tabletterna är inaktiva tabletter som inte innehåller några hormoner och kallas placebotabletter.
- P-piller som innehåller två olika hormoner, såsom Zoely, kallas för kombinerade p-piller.
- Estradiol, östrogenet i Zoely, är identiskt med det hormon som bildas i dina äggstockar under en menstruationscykel.
- Nomegestrolacetat, gestagenet (även kallat gulkroppshormonet) i Zoely, härrör från hormonet progesteron. Progesteron bildas i dina äggstockar under en menstruationscykel.

2. Vad du behöver veta innan du använder Zoely

Allmän information

Innan du börjar använda Zoely bör du läsa informationen om blodproppar (trombos) i avsnitt 2. Det är särskilt viktigt att läsa om symptomen på blodpropp - se avsnitt 2, "Blodproppar".

Innan du kan börja ta Zoely kommer din läkare/barnmorska att ställa några frågor om din personliga och dina nära släktingars sjukdomshistoria. Läkaren/barnmorskan kommer också att mäta ditt blodtryck och beroende på din personliga situation även utföra andra undersökningar.

I den här bipacksedeln beskrivs flera situationer som innebär att du ska sluta ta dina p-piller eller innebär att p-pillrens skydd mot graviditet kan vara nedsatt. I sådana situationer ska du antingen undvika att ha samlag eller använda ett kompletterande skydd som inte innehåller hormoner, t ex kondom eller någon annan barriärmetod. Använd inte säkra perioder eller temperaturmetoder. Dessa metoder kan vara opålitliga eftersom p-pillren påverkar normala växlingar i kroppstemperatur och i livmoderhalsens sekret som uppträder under menstruationscykeln.

Zoely, liksom andra preventivmedel som innehåller hormoner, skyddar inte mot HIV-infektion (AIDS) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

När du inte ska använda Zoely

Använd inte Zoely om du har något av de tillstånd som anges nedan. Om du har något av dessa tillstånd måste du informera din läkare/barnmorska. Din läkare/barnmorska kommer att diskutera vilken annan typ av preventivmedel som kan vara mer lämpligt.

- om du har (eller har haft) en blodpropp i ett blodkärl i benen (djup ventrombos, DVT), i lungorna (lungemboli) eller i något annat organ
- om du vet att du har en sjukdom som påverkar blodkoaguleringen – t ex protein C-brist, protein S-brist, antitrombin-III-brist, Faktor V Leiden eller antifosfolipidantikroppar
- om du behöver genomgå en operation eller om du blir sängliggande en längre tid (se avsnitt "Blodproppar")
- om du har eller har haft hjärtinfarkt eller stroke (slaganfall)
- om du har (eller har haft) kärlkramp (ett tillstånd som orsakar svår bröstsmärta och kan vara ett tidigt tecken på en hjärtinfarkt) eller transitorisk ischemisk attack (TIA – övergående strokesymtom)
- om du har någon av följande sjukdomar som kan öka risken för en blodpropp i artärerna:
 - svår diabetes med blodkärlsskada
 - mycket högt blodtryck
 - mycket höga nivåer av blodfetter (kolesterol och triglycerider)
 - ett tillstånd som kallas hyperhomocysteinemi.
- om du har eller har haft en typ av migrän som kallas "migrän med aura"
- om du har eller har haft inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och samtidigt höga nivåer av blodfetter
- om du har eller har haft allvarlig leversjukdom och din lever ännu inte fungerar normalt
- om du har eller har haft en god- eller elakartad tumör i levern
- om du har eller har haft eller om du tror att du kan ha cancer i bröst eller underliv
- om du har underlivsblödningar utan känd orsak
- om du är allergisk mot estradiol eller nomegestrolacetat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om något av dessa tillstånd uppträder för första gången när du använder Zoely, ska du omedelbart avbryta behandlingen och kontakta din läkare. Under tiden ska du använda ett preventivmedel som inte innehåller hormoner. Se även "Allmän information" i avsnitt 2 ovan.

När du ska vara särskilt försiktig med Zoely

När ska du kontakta läkare?

Sök omedelbart läkare

- om du upptäcker eventuella tecken på en blodpropp som kan betyda att du har en blodpropp i benet (s k djup ventrombos), en blodpropp i lungan (s k lungemboli), en hjärtinfarkt eller stroke (se avsnitt "Blodproppar" nedan).

För en beskrivning av symtomen på dessa allvarliga biverkningar se avsnittet "Så här känner du igen en blodpropp".

- om du märker någon förändring i din hälsa, särskilt om det är kopplat till något av de tillstånd som nämns i den här bipacksedeln (se också avsnitt 2 "När du inte ska använda Zoely", glöm inte heller förändringar i hälsotillståndet hos din närmaste familj)
- om du känner en knöl i bröstet
- om du får symtom på angioödem som svullnad av ansiktet, tungan eller svalget, får svårt att svälja eller nässelutslag tillsammans med andningssvårigheter
- om du ska använda andra läkemedel (se också avsnitt 2 "Andra läkemedel och Zoely")
- om du blir tillfälligt orörlig eller ska opereras (berätta för din läkare minst fyra veckor före operationen)
- om du får en oväntad, kraftig underlivsblödning
- om du glömt en eller fler tabletter under första tabletkartan och haft oskyddat samlag under någon av de 7 föregående dagarna (se också avsnitt 3 "Om du glömmet att ta Zoely")
- om du har svår diarré eller får svåra kräkningar
- om du inte får någon menstruation och misstänker att du är gravid (börja inte på nästa tabletkarta innan du har pratat med din läkare/barnmorska, se också avsnitt 3 "Om din menstruation har uteblivit en eller flera gånger").

Tala om för din läkare/barnmorska om något av följande tillstånd gäller dig.

Om tillståndet utvecklas eller förvärras när du använder Zoely, ska du också kontakta läkare/barnmorska.

- om du har ärftligt angioödem. Rådgör med din läkare omedelbart om du får symtom på angioödem, som svullnad i ansikte, tunga eller svalg, får svårigheter att svälja eller nässelutslag tillsammans med andningssvårigheter. Produkter som innehåller östrogener kan framkalla eller förvärra symtomen för angioödem.
- om en nära släkting har, eller någon gång har haft, bröstcancer
- om du har epilepsi (se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Zoely")
- om du har leversjukdom (t ex gulsot) eller sjukdom i gallblåsan (t ex gallsten)
- om du har diabetes
- om du lider av depression
- om du har Crohns sjukdom eller ulcerös kolit (kronisk inflammatorisk tarmsjukdom)
- om du har systemisk lupus erythematosus (SLE - en sjukdom som påverkar ditt naturliga immunförsvar)
- om du har hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS - en sjukdom som påverkar blodkoaguleringen och orsakar njursvikt)
- om du har sicklecellanemi (en ärftlig sjukdom som påverkar de röda blodkropparna)
- om du har förhöjda nivåer av blodfetter (hypertriglyceridemi) eller ärftlighet för detta tillstånd. Hypertriglyceridemi har förknippats med en ökad risk att utveckla pankreatit (inflammation i bukspottkörteln).
- om du behöver genomgå en operation eller om du blir sängliggande en längre tid (se avsnitt "Blodproppar")
- om du precis har fött barn löper du ökad risk för blodproppar. Fråga din läkare hur snart efter förlossningen du kan börja ta Zoely.
- om du har en inflammation i venerna under huden (ytlig tromboflebit)

- om du har åderbräck
- om du har ett tillstånd som uppträdde för första gången, eller förvärrades, under graviditet eller tidigare användning av könshormoner (t ex hörselnedsättning, porfyri [en blodsjukdom], herpes gestationis [hudutslag med blåsor som uppträder under graviditet], Sydenhams korea [neurologisk sjukdom där ofrivilliga plötsliga kroppsrörelser förekommer]) (se avsnitt 2 "När du bör kontakta läkare").
- om du har eller har haft kloasma (gulbruna pigmentfläckar på huden, s k graviditetsfläckar, framför allt i ansiktet). I så fall ska du undvika alltför mycket solljus eller ultraviolett strålning.

BLODPROPPAR

Om du använder kombinerade hormonella preventivmedel som Zoely ökar risken för blodpropp jämfört med om du inte använder dessa preparat. I sällsynta fall kan en blodpropp blockera blodkärl och orsaka allvarliga problem.

Blodproppar kan bildas

- i vener (s k venös trombos, venös tromboemboli eller VTE)
- i artärerna (s k arteriell trombos, arteriell tromboemboli eller ATE).

Återhämtningen efter blodproppar är inte alltid fullständig. I sällsynta fall kan de orsaka allvarliga bestående effekter och i mycket sällsynta fall vara livshotande.

Det är viktigt att komma ihåg att den totala risken för en skadlig blodpropp på grund av Zoely är liten.

SÅ HÄR KÄNNER DU IGEN EN BLODPROPP

Sök omedelbart läkare om du märker något av följande tecken eller symtom.

| Upplever du något av dessa tecken? | Vad kan du eventuellt lida av? |
|---|---------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • svullnad av ett ben eller längs ett blodkärl i benet eller föten, framför allt om du också får: <ul style="list-style-type: none"> • smärta eller ömhet i benet som bara känns när du står eller går • ökad värme i det drabbade benet • färgförändring av huden på benet t ex blekt, rött eller blått | Djup ventrombos |
| <ul style="list-style-type: none"> • plötslig oförklarlig andfåddhet eller snabb andning • plötslig hosta utan uppenbar orsak som eventuellt kan leda till att du hostar blod • kraftig bröstsmärta som kan öka vid djupa andetag • kraftig ostadighetskänsla eller yrsel • snabba eller oregelbundna hjärtslag • svår smärta i magen. <p>Om du är osäker, kontakta läkare eftersom vissa av dessa symtom t ex hosta och andfåddhet kan misstolkas som ett mildare tillstånd som luftvägsinfektion (t ex en vanlig förkylning).</p> | Lungemboli |
| <p>Symtom som vanligtvis förekommer i ett öga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • omedelbart synbortfall eller • dimsyn utan smärta som kan utvecklas till synbortfall. | Retinal ventrombos (blodpropp i ögat) |
| <ul style="list-style-type: none"> • bröstsmärta, obehag, tryck, tyngdkänsla • tryck- eller fyllnadskänsla i bröstkorgen, armen eller under | Hjärtinfarkt |

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • bröstbenet • mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller känsla av kvävning • obehag i överkroppen som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen och magen • svettningar, illamående, kräkningar eller yrsel • extrem svaghet, ångest eller andfäddhet • snabba eller oregelbundna hjärtslag. | |
| <ul style="list-style-type: none"> • plötslig svaghet eller domningar i ansikte, armar eller ben, speciellt på ena sidan av kroppen • plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå • plötsligt svårt att se med ett eller båda ögonen • plötsliga svårigheter med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination • plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak • medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall. <p>Ibland kan symtomen på stroke vara kortvariga med nästan omedelbar eller fullständig återhämtning, men du ska ändå omedelbart söka läkare eftersom du löper risk att drabbas av en ny stroke.</p> | Stroke |
| <ul style="list-style-type: none"> • svullnad och lätt blåmissfärgning av ben eller arm • svår buksmärta (akut buk). | Blodproppar som blockerar andra blodkärl |

BLODPROPPAR I EN VEN

Vad kan hända om en blodpropp bildas i en ven?

- Användning av kombinerade hormonella preventivmedel har förknippats med en ökad risk för blodpropp i en ven (venös trombos). Dessa biverkningar är dock sällsynta. De inträffar oftast under det första årets användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel.
- Om en blodpropp bildas i en ven i ett ben eller en fot kan den orsaka en djup ventrombos (DVT).
- Om en blodpropp färdas från benet och fastnar i lungan kan den orsaka en lungemboli.
- I mycket sällsynta fall kan en blodpropp bildas i en ven i ett annat organ, som t ex ögat (retinal ventrombos).

När är risken för att utveckla en blodpropp i en ven störst?

Risken att utveckla en blodpropp i en ven är störst under det första året och första gången du använder kombinerade hormonella preventivmedel. Risken kan också vara högre om du börjar på nytt med ett kombinerat hormonellt preventivmedel (samma produkt eller en annan produkt) efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.

Efter det första året minskar risken men är alltid något högre än om du inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

När du slutar använda Zoely återgår risken för en blodpropp till det normala inom några veckor.

Hur stor är risken för att utveckla en blodpropp?

Risken beror på din naturliga risk för VTE och vilken typ av kombinerat hormonellt preventivmedel du tar.

Den totala risken för en blodpropp i ett ben eller lunga med Zoely är liten.

- Av 10 000 kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och inte är gravida, utvecklar cirka 2 en blodpropp under ett år.

- Av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel, noretisteron, eller norgestimant utvecklar cirka 5-7 en blodpropp under ett år.
- Risken för blodpropp med Zoely jämfört med ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel är ännu inte känt.
- Risken för en blodpropp varierar beroende på din personliga medicinska historia (se ”Faktorer som ökar risken för en blodpropp” nedan).

| | Risk för att utveckla en blodpropp under ett år |
|---|--|
| Kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida | Cirka 2 av 10 000 kvinnor |
| Kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel, noretisteron eller norgestimant | Cirka 5-7 av 10 000 kvinnor |
| Kvinnor som använder Zoely | Ännu inte känt |

Faktorer som kan öka risken för en blodpropp i en ven

Risken för en blodpropp med Zoely är liten men vissa tillstånd ökar risken. Risken är högre:

- om du är mycket överviktig (kroppsmasseindex eller BMI över 30 kg/m²)
- om någon nära släkting har haft en blodpropp i benet, lungan eller andra organ vid ung ålder (t ex yngre än cirka 50 år). I så fall kan du ha en ärftlig blodkoaguleringsjukdom.
- om du behöver genomgå en operation eller blir sängliggande en längre tid på grund av en skada eller sjukdom, eller om du har ett gipsat ben. Användningen av Zoely kan behöva avbrytas i flera veckor innan en operation eller medan du är mindre rörlig. Om du måste sluta använda Zoely, fråga din läkare när du kan börja använda det igen.
- med stigande ålder (särskilt om du är över cirka 35 år)
- om du har fött barn för några veckor sedan.

Risken för att utveckla en blodpropp ökar ju fler tillstånd du har.

Flygresor (>4 timmar) kan tillfälligt öka risken för en blodpropp, särskilt om du har någon av de andra listade faktorerna.

Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har något av dessa tillstånd, även om du är osäker.

Din läkare kan besluta att du måste sluta använda Zoely.

Om något av ovanstående tillstånd ändras medan du använder Zoely, t ex en nära släkting drabbas av en blodpropp utan känd orsak eller om du går upp mycket i vikt, tala med din läkare.

BLODPROPPAR I EN ARTÄR

Vad kan hända om en blodpropp bildas i en artär?

På samma sätt som en blodpropp i en ven, kan en blodpropp i en artär leda till allvarliga problem. Den kan t ex orsaka en hjärtinfarkt eller stroke.

Faktorer som kan öka risken för en blodpropp i en artär

Det är viktigt att du vet att risken för en hjärtinfarkt eller stroke till följd av användning av Zoely är mycket liten men kan öka:

- med stigande ålder (efter cirka 35 års ålder)
- **om du röker.** Om du använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som Zoely bör du sluta röka. Om du inte kan sluta röka och är över 35 år kan din läkare råda dig att använda en annan typ av preventivmedel.
- om du är överviktig
- om du har högt blodtryck
- om någon nära släkting har haft en hjärtinfarkt eller stroke i ung ålder (yngre än cirka 50 år). I det fallet kan du också löpa större risk för en hjärtinfarkt eller stroke.
- om du eller en nära släkting har en hög nivå av blodfetter (kolesterol eller triglycerider)

- om du får migrän, speciellt migrän med aura
- om du har problem med hjärtat (klafffel, hjärtrytmrubbning som kallas förmaksflimmer)
- om du har diabetes.

Om du har fler än ett av dessa tillstånd eller om något av dem är särskilt allvarligt kan risken för att utveckla en blodpropp vara ännu större.

Om något av ovanstående tillstånd ändras medan du använder Zoely, t ex om du börjar röka, en nära släkting drabbas av en blodpropp utan känd orsak eller om du går upp mycket i vikt, tala med din läkare.

Cancer

Bröstcancer har upptäckts något oftare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, men det är inte klarlagt om den orsakats av kombinerade p-piller. Det kan t ex vara så att tumörer upptäcks oftare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller eftersom de går på fler läkarundersökningar. När man slutar med kombinerade p-piller försvinner den ökade risken gradvis.

Det är viktigt att du undersöker dina bröst regelbundet och kontaktar din läkare om du känner någon knöl. Du bör också berätta för din läkare om en nära släkting har eller har haft bröstcancer (se avsnitt 2 ” När du ska vara särskilt försiktig med Zoely”).

I sällsynta fall har godartade levertumörer (inte cancer) och i ännu mer sällsynta fall elakartade levertumörer (cancer), rapporterats bland kvinnor som använder p-piller. Kontakta omedelbart läkare om du får ovanlig svår buksmärt.

Livmoderhalscancer orsakas av en infektion med humant papillomvirus (HPV). Livmoderhalscancer har rapporterats oftare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller i mer än 5 år. Det är inte klarlagt om detta samband beror på användning av preventivmedel som innehåller hormoner eller på andra faktorer, som skillnader i sexualvanor.

Laboratorieundersökningar

Om du behöver lämna ett blod- eller urinprov ska du tala om för din läkare att du använder Zoely eftersom det kan påverka vissa testresultat.

Barn och ungdomar

Inga data finns tillgängliga avseende säkerhet och effekt hos ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Zoely

Tala om för läkare/barnmorska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana eller naturläkemedel. Tala också om för andra läkare eller tandläkare som förskriver läkemedel till dig (eller apotekspersonal) att du använder Zoely.

- Det finns läkemedel som kan minska den graviditetsförebyggande effekten av Zoely eller som kan orsaka oväntade blödningar. Det gäller för läkemedel som används vid behandling av:
 - epilepsi (t ex primidon, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramet, felbamet)
 - tuberkulos (t ex rifampicin)
 - HIV-infektion (t ex rifabutin, ritonavir, efavirenz)
 - hepatit C-virus (HCV) infektioner (t ex boceprevir, telaprevir)
 - andra infektionssjukdomar (t ex griseofulvin)
 - högt blodtryck i blodkärlen i lungorna (bosentan).
- Naturläkemedlet johannesört, kan också hindra Zoely från att fungera som det ska. Om du vill använda naturläkemedel som innehåller johannesört när du redan använder Zoely bör du först diskutera det med din läkare.
- Om du använder läkemedel eller naturläkemedel som kan göra Zoely mindre effektivt ska en barriärmetod användas. Eftersom effekten av ett annat läkemedel på Zoely kan finnas kvar i upp till 28 dagar efter avslutad behandling med läkemedlet, är det nödvändigt att använda en barriärmetod under hela denna tid.

- Vissa läkemedel kan öka mängden aktiv substans från Zoely i blodet. Effekten av p-pillret finns kvar men berätta för din läkare om du använder något läkemedel mot svampinfektion som innehåller ketokonazol.
- Zoely kan också störa effekten av andra läkemedel – som epilepsiläkemedlet lamotrigin.
- Hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir kan orsaka förhöjda leverfunktionsvärden i blodprovresultat (ökning av ALAT-leverenzym) hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande etinylestradiol. Zoely innehåller estradiol istället för etinylestradiol. Det är inte känt huruvida en ökning av ALAT-leverenzym kan inträffa vid användning av Zoely tillsammans med denna HCV-kombinationsbehandling. Din läkare kommer att ge dig råd.

Graviditet och amning

Zoely ska inte användas av kvinnor som är gravida, eller som tror att de kan vara gravida.

Om du blir gravid medan du använder Zoely ska du avbryta behandlingen med Zoely och kontakta din läkare/barnmorska.

Om du vill avbryta behandling med Zoely för att du vill bli gravid, se avsnitt 3 ”Om du slutar att ta Zoely”.

I allmänhet rekommenderar man inte Zoely för användning under amning. Om du vill använda p-piller när du ammar ska du rådfråga din läkare/barnmorska.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Zoely har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Zoely innehåller laktos

Zoely innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare/barnmorska innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Zoely

När och hur du ska ta tablettarna

Zoely tablettkarta innehåller 28 tabletter: 24 vita tabletter med de aktiva substanserna (nummer 1-24) och 4 gula tabletter utan aktiv substans (nummer 25-28).

Varje gång du börjar på en ny tablettkarta med Zoely, ta den vita aktiva, tabletten nummer 1 i det övre vänstra hörnet av tablettkartan (se ”Start”). Välj sedan från de 7 klisterremssorna med veckodagarna den remsa i den gråa kolumnen som börjar med din "startdag". Till exempel, om du börjar på en onsdag använder du klisterremsan som börjar med ”ONS”. Klistra på den på tablettkartan, precis ovanför raden med vita aktiva tabletter där det står ”Placera veckodagsetiketten här”. Detta hjälper dig att hålla reda på om du tagit din dagliga tablett.

Ta en tablett om dagen vid ungefär samma tid, med lite vatten om det behövs.

Ta tablettarna i den ordning som pilarna på tablettkartan visar, ta de vita aktiva tablettarna först och sedan de gula (inaktiva) placebotablettarna.

Din menstruation kommer att börja under de 4 dagar då du tar de gula placebotablettarna (en så kallad bortfallsblödning). Vanligtvis startar den 2-3 dagar efter den sista vita aktiva tabletten och behöver inte ha slutat innan du börjar på nästa tablettkarta.

Börja på nästa tablettkarta direkt efter den sista gula tabletten, även om menstruationen inte har slutat. Det betyder att du alltid kommer att börja på en ny tablettkarta på samma veckodag och att menstruationen kommer ungefär på samma veckodagar varje månad.

En del kvinnor kanske inte får sin menstruation varje månad medan man tar de gula tablettarna. Om du har tagit Zoely varje dag enligt instruktionerna, är det inte troligt att du är gravid (se också avsnitt 3 ”Om din menstruation har uteblivit en eller flera gånger”).

Hur du börjar ta första förpackningen Zoely

När inget preventivmedel som innehåller hormoner har använts under föregående månad

Börja ta Zoely på den första dagen i din naturliga menstruationscykel (dvs på menstruationens första dag). Zoely kommer att fungera direkt. Du behöver inte använda någon kompletterande preventivmetod.

Byte från en annan preventivmetod med kombinerade hormoner (kombinerade p-piller, p-ring eller p-plåster)

Du kan börja ta Zoely dagen efter du har tagit den sista tabletten på din nuvarande tablettkarta (inget tablettuppehåll). Om din nuvarande tablettkarta också innehåller inaktiva placebotabletter kan du börja ta Zoely dagen efter du har tagit den sista **aktiva** tabletten (om du är osäker på vilka de aktiva tabletterna är, fråga läkare/barnmorska eller apotekspersonal). Du kan också börja senare men aldrig senare än dagen efter den tablettfria perioden på ditt nuvarande p-piller (eller dagen efter den sista inaktiva tabletten av ditt nuvarande p-piller). Om du använder en p-ring eller p-plåster är det bäst att börja med Zoely samma dag som plåstret eller ringen avlägsnas. Du kan också börja senast på den dag då du skulle ha börjat med en ny ring eller ett nytt plåster.

Om du följer instruktionerna behöver du inte använda något kompletterande skydd.

När du byter från ett p-piller med enbart gestagent hormon (minipiller)

Du kan sluta med minipiller vilken dag som helst, och börja med Zoely dagen efter. Om du har samlag ska du använda en barriärmetod som preventivmedel de första sju dagarna du tar Zoely.

När man byter från injektion, implantat eller hormonspiral med enbart gestagen

Börja med Zoely samma dag som du skulle ha fått nästa spruta eller den dag då ditt implantat eller din spiral tas ut. Om du har samlag ska du använda en barriärmetod som preventivmedel de första sju dagarna du tar Zoely.

Efter att ha fött barn

Du kan börja med Zoely mellan 21 och 28 dagar efter att du har fött barn. Om du börjar efter dag 28 ska du också använda en barriärmetod som preventivmedel de första sju dagarna du tar Zoely. Om du efter att du har fött barn har haft samlag innan du börjar med Zoely, ska du försäkra dig om att du inte är gravid eller invänta nästa mens innan du börjar. Om du vill börja med Zoely efter att du har fått barn och ammar, se avsnitt 2 "Graviditet och amning".

Rådfråga läkare/barnmorska eller apotekspersonal om du är osäker.

Efter missfall eller abort

Följ din läkare/barnmorskas råd.

Om du har tagit för stor mängd av Zoely

Det finns inga rapporter om allvarliga skador om man har tagit för många tabletter Zoely samtidigt. Om du tagit flera tabletter samtidigt kan du må illa, kräkas och få en blödning från underlivet. Om du upptäcker att ett barn fått i sig Zoely ska läkare kontaktas för rådgivning.

Om du har glömt att ta Zoely

Följande råd gäller bara glömda **vita aktiva** tabletter.

- Om det har gått **mindre än 24 timmar** sedan du skulle ha tagit din tablett är du fortfarande skyddad mot graviditet. Ta tabletten så snart du kommer ihåg det och ta nästa tablett vid den vanliga tiden.
- Om det har gått **24 timmar eller mer än 24 timmar** sedan du skulle ha tagit din tablett kan skyddet mot graviditet vara försämrat. Ju fler tabletter i följd du har glömt, desto större är risken för att den graviditetsskyddande effekten har minskat. Risken är särskilt stor att bli gravid om du glömmet **vita** aktiva tabletter i början av eller i slutet av tablettkartan. Därför ska du alltid följa de anvisningar som anges nedan.

Dag 1-7 med intag av vita aktiva tabletter (se bild och schema)

Ta den senast glömda vita aktiva tablett så snart du kommer ihåg det (även om det betyder att du tar två tabletter samtidigt) och ta nästa tablett vid den vanliga tiden. Använd en barriärmetod som kondom för kompletterande skydd tills du har tagit dina tabletter korrekt under 7 dagar i följd. Om du har haft samlag veckan innan de glömda tabletterna finns en risk för att du kan bli eller är gravid. Kontakta därför din läkare/barnmorska omedelbart.

Dag 8-17 med intag av vita aktiva tabletter (se bild och schema)

Ta den senast glömda vita aktiva tablett så snart du kommer ihåg det (även om det betyder att du tar två tabletter samtidigt) och ta nästa tablett vid den vanliga tiden. Om du har tagit dina tabletter korrekt de föregående 7 dagarna innan den glömda tablett, är skyddet mot graviditet inte nedsatt och du behöver inte använda kompletterande skydd. Om du har glömt fler än 1 tablett, använd en barriärmetod som kondom för kompletterande skydd tills du har tagit dina tabletter korrekt under 7 dagar i följd.

Dag 18-24 med intag av vita aktiva tabletter (se bild och schema)

Risken att bli gravid är särskilt hög om du glömmen en vit aktiv tablett i anslutning till perioden med gula inaktiva placebotabletter. Genom att anpassa tablettintaget kan den ökade risken förhindras.

Du kan välja mellan följande två alternativ. Du behöver inte använda en kompletterande barriärmetod om du har tagit dina tabletter korrekt de föregående 7 dagarna innan den glömda tablett. Om så inte är fallet, ska du följa det första alternativet och använda en barriärmetod som kondom för kompletterande skydd tills du tagit dina tabletter korrekt under 7 dagar i följd.

Alternativ 1)

Ta den senast glömda vita aktiva tablett så snart du kommer ihåg det (även om det betyder att du tar två tabletter samtidigt) och ta nästa tablett vid den vanliga tiden. Börja på nästa tablettkarta direkt efter att de vita aktiva tabletterna i den pågående tablettkartan är slut, **hoppa över de gula placebotabletterna**. Du kanske inte får någon menstruation förrän du tar de gula tabletterna i slutet på nästa tablettkarta, men du kan få en stänkblödning (några droppar blod) eller en genombrottsblödning under tiden då du tar de vita aktiva tabletterna.

Alternativ 2)

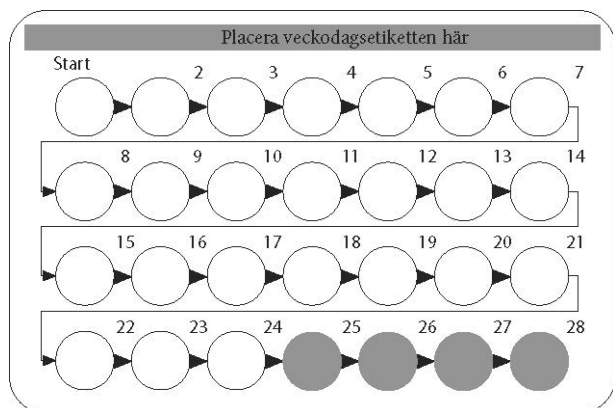
Sluta att ta de vita aktiva tabletterna. Börja ta de gula placebotabletterna under maximalt 3 dagar så att det totala antalet placebotabletter inklusive glömda vita aktiva tabletter inte överstiger 4. När placebointervallet är slut, påbörja nästa tablettkarta.

Om du är osäker på hur många vita aktiva tabletter du har glömt, följ alternativ 1, använd en barriärmetod som kondom för kompletterande skydd tills du tagit dina tabletter korrekt 7 dagar i följd och kontakta läkare/barnmorska (eftersom du kanske inte har skyddats från att bli gravid). Om du har glömt att ta vita aktiva tabletter i en tablettkarta och blödningen som förväntas komma då du tar de gula placebotabletterna uteblir, kan du vara gravid. Tala med din läkare/barnmorska innan du börjar på nästa tablettkarta.

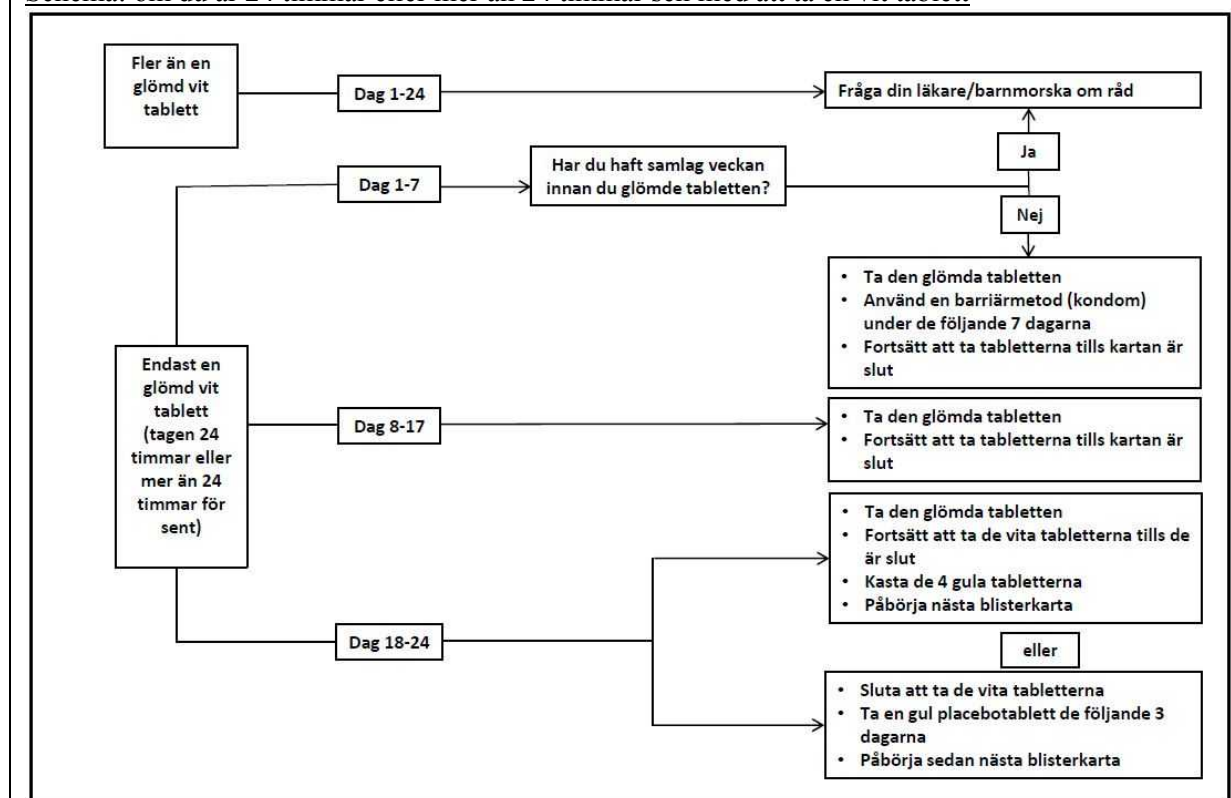
Glömda gula placebotabletter

De fyra sista gula tabletterna på tablettkartans fjärde rad är placebotabletter som inte innehåller någon aktiv substans. Om du glömmen att ta en av dessa tabletter påverkas inte effekten av Zoely. Kasta bort de gula tabletter som du glömt och fortsätt att ta nästa tablett vid den vanliga tiden.

Bild



Schema: om du är 24 timmar eller mer än 24 timmar sen med att ta en vit tablett



Om du kräks eller har svår diarré

Om du kräks inom 3-4 timmar efter att ha tagit en vit aktiv tablett eller har svår diarré kan det hända att de aktiva substanserna i Zoely-tabletten inte tas upp fullständigt i din kropp. Situationen är likvärdig om du glömmer en vit aktiv tablett. Efter kräkningar eller diarré måste du ta en ny vit aktiv tablett från en reserv-tablettkarta så snart som möjligt. Om möjligt ta den *inom 24 timmar* från när du normalt tar din tablett. Ta nästa tablett vid den vanliga tiden. Om detta inte är möjligt eller om 24 timmar eller mer än 24 timmar har passerat, ska du följa rådet som ges under "Om du har glömt att ta Zoely". Om du har svår diarré, kontakta din läkare/barnmorska.

De gula tablettorna är placebotabletter som inte innehåller några aktiva substanser. Om du kräks eller har svår diarré inom 3-4 timmar efter att ha tagit en gul tablett, kvarstår skyddet med Zoely.

Om du vill förskjuta din menstruation

Du kan förskjuta menstruationen genom att hoppa över de gula placebotablettorna och direkt påbörja nästa tablettkarta med Zoely. Du kan få en stänksblödning eller genombrottsblödning under användning av den andra tablettkarta. När du vill att menstruationen ska börja, under andra tablettkarta, sluta att ta de vita aktiva tablettorna och börja ta de gula placebotablettorna. Efter

intervallet med de 4 gula placebotabletterna från den andra tablettkartan, påbörja nästa tablettkarta (den tredje).

Om du vill ändra menstruationens startdag

Om du tar dina tabletter på ett korrekt sätt, kommer du att få din mens under placebointervallet. Om du vill förändra startdagen kan du minska dagarna i placebointervallet - när du tar de gula placebotabletterna (men aldrig förlänga det - 4 är maximalt antal). Till exempel om du startar med placebotabletterna på en fredag och du vill ändra detta till en tisdag (3 dagar tidigare) så måste du börja på en ny tablettkarta 3 dagar tidigare än vanligt. Det kan hända att du inte får någon menstruation under det förkortade placebointervallet. Du kan få en stänklödning (några droppar blod) eller en genombrottsblödning under tiden du tar de vita aktiva tablettkarta.

Om du är osäker på hur du ska gå tillväga, fråga din läkare/barnmorska.

Om du får en oväntad blödning

De första månaderna som du använder kombinerade p-piller kan du få oregelbundna blödningar (genombrottsblödning eller stänklödning). Du kan behöva använda menstruationsskydd, men fortsätt ändå att ta dina tabletter som vanligt. De oregelbundna blödningarna brukar försvinna när kroppen har anpassat sig till p-pillren (vanligtvis efter cirka tre månader). Prata med din läkare/barnmorska om blödningarna fortsätter efter tre månader, om de blir kraftigare eller om de återkommer.

Om din menstruation har uteblivit en eller flera gånger

I kliniska studier med Zoely har man sett att menstruationen ibland kan utebli efter Dag 24.

- Om du har tagit alla dina tabletter korrekt, och du inte har kräkts, haft svår diarré eller samtidigt använt andra läkemedel är det inte troligt att du är gravid. Fortsätt att ta Zoely som vanligt. Se också avsnitt 3 "Om du kräks eller har svår diarré" eller avsnitt 2 "Andra läkemedel och Zoely".
- Om du **inte** har tagit alla tabletter korrekt eller om din menstruation uteblir två gånger i rad, kan du vara gravid. Kontakta omedelbart din läkare/barnmorska. Börja inte på din nästa tablettkarta med Zoely förrän kontroll gjorts att du inte är gravid.

Om du slutar att ta Zoely

Du kan sluta med Zoely när som helst. Om du inte vill bli gravid, ska du rådfråga din läkare/barnmorska om någon annan preventivmetod.

Om du slutar med Zoely för att du vill bli gravid, rekommenderas att du väntar tills du haft en naturlig menstruationsblödning innan du försöker bli gravid. Detta hjälper dig att beräkna när barnet kommer att födas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du får någon biverkning, framför allt om den är allvarlig eller inte försvinner, eller om din hälsa förändras och du tror det kan bero på Zoely, tala med din läkare.

En ökad risk för blodproppar i venerna (venös tromboemboli (VTE)) eller blodproppar i artärer (arteriell tromboemboli (ATE)) finns hos alla kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. För mer detaljerad information om de olika riskerna vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel, se avsnitt 2, "Vad du behöver veta innan du använder Zoely".

Följande biverkningar har sammankopplats med Zoely:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- akne

- menstruationsrubbingar (t ex utebliven eller oregelbunden menstruation)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskat intresse för sex, depression/nedstämdhet, humörförändringar
- huvudvärk eller migrän
- illamående
- kraftiga menstruationer, ont i bröstet, bäckensmärtor
- viktökning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ökad aptit, vätskeansamling (ödem)
- värmevallningar
- utspänd buk
- ökad svettning, håravfall, klåda, torr hud, fet hud
- tyngdkänsla i armar och ben
- regelbundna men sparsamma blödningar, större bröst, knölar i bröstet, mjölkproduktion trots att man inte är gravid, premenstruellt syndrom, smärta vid samlag, torrhet i slidan eller runt blygdläpparna, livmoderspasm
- irritabilitet
- förhöjda leverenzymmer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- skadliga blodproppar i en ven eller en artär, t ex:
 - i ett ben eller en fot (s k DVT)
 - i lungorna
 - hjärtinfarkt
 - stroke
 - mini-stroke eller övergående strokeliknande symtom som kallas transitorisk ischemisk attack (TIA)
 - blodproppar i lever, mage/tarm, njurar eller ögon.

Risken att drabbas av en blodpropp kan vara högre om du har några andra tillstånd som ökar denna risk. (Se avsnitt 2 för mer information om de tillstånd som ökar risken för blodproppar och symtom på en blodpropp.)

- minskad aptit
- ökad sexuell lust
- störningar i uppmärksamheten
- torra ögon, svårighet att använda kontaktlinser
- muntorrhet
- guldbruna pigmentfläckar, mest i ansiktet, ökad hårväxt
- lukt från slidan, obehag från slidan eller runt blygdläpparna
- hunger
- sjukdom i gallblåsan.

Allergiska reaktioner (överkänslighet) har rapporterats hos användare av Zoely men frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Mer information om menstruationsstörningar (t ex utebliven eller oregelbunden menstruation) vid användning av Zoely finns under avsnitt 3 ”När och hur tablettorna ska tas”, ”Om du får en oväntad blödning” och ”Om din menstruation har uteblivit en eller flera gånger”.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare/barmorska, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera

biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zoely ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på tablettkartan och kartongen efter ”EXP” respektive ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Det här läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Överblivna kombinerade p-piller (inklusive Zoely) ska inte kastas i avloppet eller genom kommunens avfallshantering. De aktiva hormonerna i tablettens kan ha skadliga effekter om de når vattenmiljön. Tabletterna ska återlämnas till apotek eller kasseras på annat säkert sätt i enlighet med lokala krav. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är: nomegestrolacetat och estradiol
Vita aktiva filmdragerade tabletter: en tablett innehåller 2,5 mg nomegestrolacetat och 1,5 mg estradiol som hemihydrat.
Gula filmdragerade placebotabletterna: tabletterna innehåller inga aktiva substanser.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna (vita aktiva filmdragerade tabletter och gula filmdragerade placebotabletter):
Laktosmonohydrat (se avsnitt 2 ”Zoely innehåller laktos”), mikrokristallin cellulosa (E460), krospovidon (E1201), talk (E553b), magnesiumstearat (E572) och kolloidal, vattenfri kiseldioxid.
Tabletthölje (vita aktiva filmdragerade tabletter):
Poly(vinylalkohol) (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350 och talk (E553b).
Tabletthölje (gula filmdragerade placebotabletter):
Poly(vinylalkohol) (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350, talk (E553b), gul järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De aktiva filmdragerade tabletterna är vita, runda och märkta med ”ne” på båda sidorna.

Placebotabletterna är gula, runda och märkta med ”p” på båda sidorna.

Zoely finns i förpackningar innehållande tablettkartor med 28 filmdragerade tabletter (24 vita aktiva filmdragerade tabletter och 4 gula filmdragerade placebotabletter) förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 28, 84, 168 och 364 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederländerna

Tillverkare

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

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Actavis EAD
Tel: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp and Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

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

France

TEVA SANTÉ
Tél: + 33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Specifar ABEE, Ελλάδα
Τηλ: +30 210 5401500

Latvija

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: + 4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tfn: + 46 (0)77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>.