

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi vaikuttavia aineita sisältävä valkoinen tabletti sisältää 2,5 mg nomegestroliasetaatia ja 1,5 mg estradiolia (hemihydraattina).

Yksi keltainen lumetabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi vaikuttavia aineita sisältävä valkoinen tabletti sisältää 57,7 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi keltainen lumetabletti sisältää 61,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Vaikuttavia aineita sisältävä tabletti on valkoinen ja pyöreä, ja sen molemmilla puolilla on merkintä ”ne”.

Lumetabletti on keltainen ja pyöreä, ja sen molemmilla puolilla on merkintä ”p”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Määrättäessä Zoely-tabletteja on otettava huomioon naisen yksilölliset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja verrattava Zoely-valmisteeseen liittyvää laskimotromboemboolian riskiä muihin hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin (CHC) liittyvään riskiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 peräkkäisen päivän ajan. Jokaisen läpipainopakkauksen alussa on 24 valkoista, vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja niiden jälkeen 4 keltaista lumetablettia. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan välittömästi edellisen loputtua ilman, että tablettien päivittäisen ottamisen väliin jää taukoa ja huolimatta mahdollisesta tyhjennysvuodon esiintymisestä. Tyhjennysvuoto alkaa yleensä 2-3 päivän kuluttua viimeisen valkoisen tabletin ottamisesta ja saattaa jatkua vielä seuraavan pakkauksen aloittamisajankohtana. Ks. myös ”Syklikontrolli” kohdasta 4.4.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja saatavilla, munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta nomegestroliasetaatia ja estradiolin eliminaatioon.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Koska vaikeaa maksatautia sairastavien potilaiden steroidihormonimetabolia saattaa olla heikentynyt, tähän ryhmään kuuluvat naiset eivät saa käyttää Zoely-tabletteja ennen kuin maksantoimintakokeiden arvot ovat palautuneet normaaleiksi (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Zoely-valmistetta lapsille ja nuorille, joiden kuukautiset eivät ole alkaneet.

Antotapa

Suun kautta.

Miten Zoely-tabletteja otetaan

Tabletit pitää ottaa joka päivä suunnilleen samaan aikaan ruokailusta riippumatta. Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä ja tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Seitsemällä viikonpäivällä merkityt tarrat ovat pakkauksessa. Tarroista valitaan se, joka alkaa siitä viikonpäivästä, jona tablettien ottaminen aloitetaan. Valittu tarra kiinnitetään läpipainopakkaukseen.

Zoely-tablettien aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (edellisen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ts. ensimmäisenä vuotopäivänä). Tällöin lisäehkäisyä ei tarvita.

Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, emätinrenkas tai ehkäisyalaastari)

Zoely-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut emätinrenkas tai ehkäisyalaastari, Zoely-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten emätinrenkaan tai ehkäisyalaastarin poistamispäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava emätinrenkas tai ehkäisyalaastari olisi pitänyt ottaa käyttöön.

Vaihto pelkkää progesteriiniä sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, implantaatti, injektio) tai hormonia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS)

Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään Zoely-tabletteja koska tahansa, ja silloin tablettien ottaminen aloitetaan seuraavana päivänä. Implantaatti tai hormonia vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin voidaan poistaa minä päivänä tahansa, jolloin Zoely-tablettien käyttö aloitetaan poistopäivänä. Vaihdettaessa ehkäisyinjektioista Zoely-tabletteihin tablettien ottaminen aloitetaan seuraavana suunniteltuna injektio päivänä. Kaikissa näissä tapauksissa nainen ohjeistetaan käyttämään lisäksi estemenetelmää siihen saakka, kunnes läpipainopakkauksesta on käytetty keskeytyksettä 7 valkoista, vaikuttavia aineita sisältävää tablettia.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Lisäehkäisyä ei tällöin tarvita.

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, on käytettävä lisäksi jotain estemenetelmää, kunnes valkoisia, vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja on käytetty yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan. Kuitenkin, jos nainen on jo ollut yhdynnässä, on raskaus suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tabletin unohtaminen

Seuraava ohje koskee vain tilanteita, joissa on unohdettu ottaa valkoinen, vaikuttavia aineita sisältävä tabletti:

Jos vaikuttavia aineita sisältävän tabletin unohtamisesta on kulunut alle 24 tuntia, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa ja seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan.

Jos vaikuttavia aineita sisältävän tabletin unohtamisesta on kulunut 24 tuntia tai kauemmin, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt.

Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

- Hypotalamus-aiivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää 'valkoisten, vaikuttavia aineita sisältävien tablettien' ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.
- Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampia valkoisia, vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja on unohdettu ottaa ja mitä lähempänä neljää keltaista lumetablettia unohtuneet tabletit ovat

Päivät 1–7

Viimeinen unohtunut valkoinen tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi on käytettävä estemenetelmää, esim. kondomia, kunnes valkoisia tabletteja on otettu keskeytyksettä 7 päivän ajan. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Päivät 8–17

Viimeinen unohtunut valkoinen tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletit on otettu ohjeiden mukaisesti tabletin unohtumista edeltäneiden 7 päivän aikana, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos tabletteja on kuitenkin unohtunut useampia kuin yksi, lisäehkäisyä on käytettävä, kunnes valkoisia tabletteja on otettu keskeytyksettä 7 päivän ajan.

Päivät 18–24

Ehkäisyn luotettavuuden heikkeneminen on todennäköistä keltaisten lumetablettien tablettijakson lähestymisen vuoksi. Ehkäisysuojan heikkeneminen voidaan kuitenkin vielä estää muuttamalla tablettien ottamisajankohtaa. Kummankin tahansa seuraavan vaihtoehdon mukaan toimittaessa lisäehkäisyn käyttö ei ole tarpeen, edellyttäen että kaikki tabletit on otettu ohjeiden mukaisesti ensimmäistä tabletin unohtumista edeltäneiden 7 päivän aikana. Jos näin ei ole, on noudatettava seuraavista vaihtoehdoista ensimmäistä ja käytettävä sen lisäksi lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan, kunnes kaikki vaikuttavia aineita sisältävät tabletit on otettu. Viimeisen tablettirivin neljä lumetablettia hävitetään. Seuraava läpipainoliuskasta aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto tulee todennäköisesti vasta, kun toisen tablettiliuskasta vaikuttavia aineita sisältävät tabletit on otettu, mutta tablettien ottamisen aikana saattaa esiintyä tiputtelua tai läpäisyvuotoa.
2. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottaminen parhaillaan käytössä olevasta tablettiliuskasta voidaan lopettaa. Tämän jälkeen otetaan viimeisen tablettirivin lumetabletteja enintään 3 päivän ajan siten, että lumetablettien ja unohtuneiden vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien yhteismäärä on enintään 4, ja tämän jälkeen jatketaan tablettien ottamista uudesta läpipainoliuskasta.

Jos tabletteja on unohtunut ottaa eikä lumetablettijakson aikana tule tyhjennysvuotoa, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Huomaa: Jos nainen ei ole varma unohtuneiden tablettien määrästä tai väristä tai siitä, miten hänen tulee toimia, hänen on käytettävä estemenetelmää, kunnes valkoisia vaikuttavaa ainetta sisältäviä tabletteja on otettu keskeytyksettä 7 päivän ajan.

Seuraava ohje koskee vain tilanteita, joissa on unohdettu ottaa keltaisia lumetabletteja:

Ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Läpipainopakkauksen viimeisen (neljännen) rivin keltaisten tablettien unohtamista ei tarvitse huomioida. Unohtetut keltaiset tabletit on kuitenkin hävitettävä, jotta välttyään vahingossa pidentämästä lumetablettijakson pituutta.

Ohjeet ruoansulatuselimistön häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisy on tarpeen. Jos oksentelua esiintyy 3-4 tunnin kuluessa valkoisen tabletin ottamisesta, tällöin tilanne rinnastetaan tabletin unohtamiseen, ja uusi tabletti on otettava mahdollisimman pian. Uusi tabletti on otettava 24 tunnin kuluessa normaalista ottoajankohdasta, mikäli mahdollista. Seuraava tabletti on otettava tavanomaiseen aikaan. Jos viimeisimmän tabletin ottamisesta on kulunut 24 tuntia tai kauemmin, sovelletaan tabletin unohtamisesta annettuja ohjeita kohdan 4.2 "Tabletin unohtaminen" mukaisesti. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottoaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen (-set) valkoinen (-set) tabletti (-t) toisesta läpipainopakkauksesta.

Kuukautisten siirtäminen tai kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla seuraava Zoely-läpipainopakkaus ilman, että keltaisia lumetabletteja otetaan käytössä olevasta läpipainopakkauksesta. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien valkoisten tablettien loppumiseen asti. Zoely-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan, kun keltaiset lumetabletit on käytetty loppuun toisesta läpipainopakkauksesta. Kuukautisten siirtämisen aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivän nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään tulevaa keltaisten lumetablettien jaksoa enintään 4 päivällä. Mitä lyhyempi tauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei saa käyttää seuraavissa tiloissa. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa Zoely-valmisteen käytön aikana, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

- Nykyinen laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - Laskimotromboembolia – nykyinen (antikoagulanttilääkityksellä) tai aiemmin ilmennyt laskimotromboembolia (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - Tunnettu perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten aktivoitunut proteiini C (APC) -resistenssi (mukaan lukien faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos
 - Suuri leikkaus, johon liittyy pitkäaikainen immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - Useista samanaikaisista riskitekijöistä johtuva suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4).
- Nykyinen valtimotromboembolia (ATE) tai sen riski
 - Valtimotromboembolia – nykyinen tai aiemmin ilmennyt ATE (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - Aivoverisuonisairaus – nykyinen aivohalvaus, aiemmin ilmennyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö [TIA])
 - Tunnettu perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokystinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - Aiemmin ilmennyt migreenipäänsärky, johon on liittynyt fokaalisia neurologisia oireita
 - Useista samanaikaisista riskitekijöistä johtuva suuri valtimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4) tai yksi vakava riskitekijä, kuten:
 - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia.

- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt haimatulehdus, jos siihen liittyy/liittyy vaikea hypertriglyseridemia
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- Todetut tai epäillyt sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit (esim. sukupuolielinten tai rintojen)
- Meningeooma tai aiemmin ilmennyt meningeooma
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan tai riskitekijän ilmetessä on Zoely-valmisteen soveltuvuudesta keskusteltava käyttäjän kanssa.

Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäistä kertaa käytön aikana, käyttäjää on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää Zoely-valmisteen käytön mahdollisesta keskeyttämisestä. Seuraavassa esitetyt epidemiologiset tiedot perustuvat etinyyliestradiolia sisältävistä hormonaalisista yhdistelmäehkäisyvalmisteista saatuihin tietoihin ja koskevat myös Zoely-valmistetta..

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

- Kaikkien hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö suurentaa laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, ettei niitä käytetä. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin laskimotromboemboolian riski. Zoelyn käyttöön saattaa liittyä saman suuruusluokan riski laskimotromboembooliaan kuin levonorgestreelia sisältävillä hormonaalisilla yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on havaittu. Päätöstä käyttää jotakin muuta valmistetta kuin sellaista, johon tiedetään liittyvän pienin laskimotromboemboolian riski, ei saa tehdä ennen kuin käyttäjän kanssa on keskusteltu ja varmistettu, että hän ymmärtää hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin liittyvän laskimotromboemboolian riskin, ja sen, miten hänen omat riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin, ja että laskimotromboemboolian riski on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, kun hän käyttää hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ensimmäistä kertaa elämässään. Lisäksi on jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**
- Naisista, jotka eivät käytä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ja jotka eivät ole raskaana, noin kahdelle naiselle 10 000:sta kehittyi laskimotromboemboolia yhden vuoden aikana. Yksittäisen naisen kohdalla riski voi kuitenkin olla paljon suurempi sen mukaan, mitkä ovat hänen taustalla olevat riskitekijänsä (ks. alla).
- Epidemiologisissa tutkimuksissa naisilla, jotka käyttävät pieniannoksisia (< 50 mikrogrammaa etinyyliestradiolia) hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, on havaittu, että yhden vuoden aikana 6–12 naiselle 10 000:sta kehittyi laskimotromboemboolia.
- Naisista, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältäviä hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, arviolta kuudelle¹ naiselle 10 000:sta kehittyi laskimotromboemboolia yhden vuoden aikana.
- Vuodessa todettavien laskimotromboemboolioiden määrä pieniannoksisen hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on pienempi kuin odotettavissa oleva laskimotromboemboolioiden määrä raskauden aikana tai synnytyksen jälkeen.

¹Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

- Laskimotromboembolia voi johtaa kuolemaan 1–2 %:ssa tapauksista.
- Erittäin harvoin on hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä raportoitu muiden verisuonten trombooseja, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimo- ja valtimotrombooseja.

Laskimotromboembolian riskitekijät

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä laskimotromboembolisten komplikaatioiden riski voi huomattavasti suurentua, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti, jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Zoely-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos naisella on useita riskitekijöitä, jotka muodostavat suuren laskimotukoksen riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että riski suurenee enemmän kuin yksittäisten tekijöiden yhteenlasketun määrän verran – tällaisessa tapauksessa on pohdittava laskimotromboembolian kokonaisriskiä. Jos hyöty-haittasapaino katsotaan negatiiviseksi, ei naiselle saa määrätä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboembolian riskitekijät

Riskitekijä	Huomautus
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin suurenemisen myötä. Erityisen tärkeää ottaa huomioon, jos naisella on myös muita riskitekijöitä.
Pitkäaikainen immobilisaatio, suuret leikkaukset, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai suuri trauma Huom: Tilapäinen immobilisaatio, mukaan lukien yli 4 tuntia kestävä lentomatka, voi myös olla laskimotromboembolian riskitekijä erityisesti, jos naisella on muita riskitekijöitä.	Näissä tilanteissa on suositeltavaa keskeyttää ehkäisytablettien käyttö (vähintään 4 viikkoa ennen elektiivistä leikkausta) ja aloittaa käyttö uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut. Ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi on käytettävä muuta ehkäisyä. Verisuonitukoksia ehkäisevää hoitoa on harkittava, jos Zoely-valmisteen käyttöä ei ole etukäteen keskeytetty.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla erityisesti suhteellisen nuorena, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on lähetettävä erikoislääkärin vastaanotolle ennen päätöstä minkään hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä.
Muu laskimotromboemboliaan liittyvä sairaustila	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen paksusuolentulehdus) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti 35 ikävuoden jälkeen

- Suonikohjujen tai pinnallisen tromboflebitin mahdollisesta yhteydestä laskimotromboembolian ilmaantumiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.
- Tromboembolian suurentunut riski raskauden aikana ja erityisesti 6 viikon ajan synnytyksen jälkeen täytyy ottaa huomioon (ks. lisätietoja kohdasta 4.6 Raskaus ja imetys).

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotukos ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmenee, naista on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että hän käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt kuumotus; jalan ihon punoitus tai värinmuutos.

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut selittämätön hengenahdistus tai nopea hengitys
- yhtäkkiä alkanut yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- terävä rintakipu
- vaikea pyöräytyys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke.

Jotkin näistä oireista (esim. hengenahdistus ja yskä) ovat epäspesifisiä ja ne saatetaan virheellisesti tulkita yleisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla: raajan äkillinen kipu, turvotus ja sinertyminen.

Jos tukos kehittyy silmään, oireet voivat vaihdella kivuttomasta näön hämärtymisestä näön menettämiseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarktin) tai aivoverisuonitapahtumien (esim. ohimenevän aivoverenkiertohäiriön tai aivohalvauksen) riski. Valtimotromboembooliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboemboolian riskitekijät

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtumien riski on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Zoely-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos naisella on yksi vakava tai useita valtimotromboemboolian riskitekijöitä, jotka muodostavat suuren valtimotukoksen vaaran (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että riski suurenee enemmän kuin yksittäisten tekijöiden yhteenlasketun määrän verran – tällaisessa tapauksessa on pohdittava valtimotromboemboolian kokonaisriskiä. Jos hyöty-haittasapaino katsotaan negatiiviseksi, ei naiselle saa määrätä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian riskitekijät

Riskitekijä	Huomautus
Ikääntyminen	Erityisesti 35 ikävuoden jälkeen
Tupakointi	Naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta, jos he haluavat käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Jos yli 35-vuotias nainen jatkaa tupakointia, häntä on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisy menetelmää.
Hypertensio	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin suurenemisen myötä. Erityisen tärkeää ottaa huomioon, jos naisella on myös muita riskitekijöitä.

Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla erityisesti suhteellisen nuorena, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on lähetettävä erikoislääkärin vastaanotolle ennen päätöstä minkään hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden tai vaikeusasteen suureneminen hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana (voi ennakoida aivoverenkiertotapahtumaa) voi olla syy lopettaa käyttö välittömästi.
Muut sairaustilat, joihin liittyy haitallisia verisuonitapahtumia	Diabetes, hyperhomokystinemia, läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus

Valtimotromboemolian oireet

Jos oireita ilmenee, naista on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että hän käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- äkillinen puutuneisuus tai heikkous erityisesti toispuoleisesti kasvoissa, käsivarsissa tai jaloissa
- äkilliset kävelyvaikeudet, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhumisen tai puheen ymmärtämisen vaikeudet
- äkilliset näkövaikeudet toisessa tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jolle ei ole selvää syytä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Tilapäiset oireet viittaavat siihen, että kyseessä on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävät tuntemukset, paineen tunne, puristus puristumisen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- epämiellyttävät tuntemukset, jotka säteilevät selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan
- kylläisyyden, ruuansulatusvaikeuksien tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- äärimmäisen voimakas heikotus, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke.

Kasvaimet

- Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulan syövän riskin lisääntymistä yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäyttäjillä (>5 vuotta). Edelleen on epäselvyyttä, missä määrin sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät kuten ihmisen papilloomavirus (HPV) vaikuttavat tähän löydökseen. Zoely-tablettien käyttäjien kohdunkaulan syövän riskistä ei ole epidemiologisia tietoja.
- Suurempiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 mikrogrammaa etinyliestradiolia) käytettäessä kohdun limakalvo- ja munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. Sitä ei ole vielä varmistettu, koskeeko tämä myös 17β-estradiolia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja.
- Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämän hetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on tällä hetkellä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna yleiseen rintasyöpäriskiin. Diagnosoidut rintasyöpätapaaukset ovat yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä yleensä

kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin niillä, jotka eivät ole koskaan käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.

- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu harvoin hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin vatsaontelon sisäisiin verenvuotoihin. Tästä syystä maksakasvaimen mahdollisuus tulisi ottaa erotusdiagnostisesti huomioon, jos yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelon sisäisestä verenvuodosta.

Meningeooma

Meningeooman esiintymistä (yksittäiset tai useammat kasvaimet) on raportoitu, kun nomegestroliasettaattia on käytetty, erityisesti suurina annoksina ja pitkään (useita vuosia). Potilaita on seurattava meningeooman oireiden ja löydösten varalta kliinisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos potilaalla diagnosoidaan meningeooma, on hoito kaikilla nomegestroliasettaattia sisältävillä valmisteilla lopetettava varoitoimenpiteenä.

On jonkin verran näyttöä siitä, että meningeoomariski saattaa pienentyä nomegestroliasettiin käytön lopettamisen jälkeen.

Hepatiitti C

- Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviirin/pibrentasviirin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Katso kohta 4.5.

Muut sairaustilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.
- Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, on kliinisesti merkityksellinen verenpaineen kohoaminen harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, lääkärin tulisi kehottaa naista lopettamaan valmisteen käyttö ja hoitaa hypertensiota. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista voidaan harkita, jos verenpainelääkityksellä saavutetaan normotensio.
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllisen tai hankinnaisen angioödeeman oireita tai pahentaa niitä.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensimmäistä kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja

glukoosinsietokykyyn, ei ole näyttöä siitä, että matala-annoksisia (< 0,05 mg etinyyliestradiolia sisältäviä) yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien diabeetikkojen hoitoa tarvitsisi muuttaa. Diabetesta sairastavia naisia on kuitenkin seurattava tarkoin yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, etenkin ensimmäisinä käyttökuukausina.

- Crohnin tauti, colitis ulcerosa ja masennuksen paheneminen on yhdistetty yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Naisten, joilla on alttius saada maksaläiskiä, tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Lääkärintarkastus

Ennen Zoely-valmisteiden käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista on käyttäjän sairaushistoria selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi) sekä suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine on mitattava ja käyttäjälle on tehtävä lääkärintarkastus huomioiden vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimotrombooseja koskeviin tietoihin, myös Zoely-valmisteiden riskiin verrattuna muihin hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimotromboembolian oireisiin, tunnettuihin riskitekijöihin sekä mitä tehdä, jos epäilee tromboosia.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan sen ohjeita. Säännöllisten tarkastusten tiheys ja luonne määritetään vallitsevan hoitokäytännön perusteella ottaen huomioon naisen yksilölliset tarpeet.

Käyttäjälle on kerrottava, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttamalta infektiolta (joka voi aiheuttaa hankinnaisen immuunivajavuuden [AIDS]) eivätkä muilta sukupuolitaudeilta.

Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voivat heikentää esim. tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruuansulatuselimistön häiriöt (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys, joka laskee nomegestroliasetaatin ja/tai estradiolin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Syklikontrolli

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllisiä vuotoja (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin 3 kiertoa kestävä sopeutumisvaiheen jälkeen. 15–20 %:lla Zoely-tabletteja käyttävistä naisista esiintyi kierronaikaista vuotoa tämän sopeutumisjakson jälkeen.

Ei-hormonaaliset syyt on otettava huomioon, jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ja tällöin asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Nämä toimenpiteet voivat sisältää kohdun kaavinnan.

Tyhjennysvuodon kesto on Zoely-tabletteja käyttävillä naisilla keskimäärin 3–4 päivää. Zoely-tablettien käyttäjille ei välttämättä myöskään tullut tyhjennysvuotoa, vaikka nainen ei ollut raskaana. Kliinisissä tutkimuksissa tyhjennysvuoto jäi tulematta kiertojen 1.–12. aikana 18–32 %:lla naisista. Näissä tapauksissa tyhjennysvuodon poisjäämiseen ei liittynyt lisääntynyt läpäisyvuodon/tiputtelun esiintyminen seuraavien kiertojen aikana. 4,6 %:lla naisista ei ollut tyhjennysvuotoa kolmen ensimmäisen käyttökierron aikana ja tyhjennysvuodon poisjäämisen esiintyvyys oli suuri tässä alaryhmässä myöhemmissä kierroissa, vaihdellen välillä 76–87 %. 28 %:lla naisista tyhjennysvuoto jäi

tulematta ainakin kerran kiertojen 2, 3 ja 4 aikana ja tähän liittyy suurempi tyhjennysvuotojen poisjäämisen esiintyvyys myöhemmissä käyttökiertoissa, vaihdellen välillä 51-62 %.

Jos tyhjennysvuoto jää tulematta ja Zoely-tabletit on otettu kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, on epätodennäköistä, että nainen on raskaana. Raskaus pitää kuitenkin sulkea pois ennen Zoely-tablettien käytön jatkamista, jos Zoely-tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaisesti tai jos kaksi peräkkäistä tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta.

Pediatriset potilaat

Ei tiedetä, onko Zoely-tablettien sisältämän estradiolin määrä riittävä ylläpitämään sopivaa estradiolitasoa nuorilla, erityisesti luumassan lisääntymisen kannalta (ks. kohta 5.2).

Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitova globuliini) pitoisuuksiin plasmassa ja lipidi/lipoproteiini-fraktioihin, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitearvoalueella.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset

Huom: Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin tulee tutustua mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Zoely-valmisteeseen

Ehkäisytablettien ja entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai heikentää ehkäisytehoa.

Maksametabolia: Interaktioita saattaa ilmetä sytokromi P450-entsyymejä (CYP) indusoivien aineiden kanssa, mikä voi alentaa sukupuolihormonien pitoisuutta plasmassa ja voi heikentää yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, kuten Zoely-tablettien, tehoa. Tällaisia aineita ovat pääasiassa antikonvulsantit (esim. karbamatsepiini, topiramaatti, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, okskarbatsepiini, felbamaatti); anti-infektiiviset lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, griseofulviini); mäkikuisma; bosentaani ja HIV- tai hepatiitti C -viruksen (HCV) proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, bosepreviiri, telapreviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirentsi).

Entsyymi-induktio voi olla havaittavissa jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä noin 28 päivän ajan lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

Estemenetelmää on käytettävä myös entsyymejä indusoivien aineiden samanaikaisen käytön aikana ja vielä 28 päivän ajan hoidon loppumisen jälkeen. Maksientsyymejä indusoivien aineiden pitkäaikaisen käytön yhteydessä on harkittava muun ehkäisy menetelmän käyttöä.

Jos samanaikainen lääkehoito kestää kauemmin kuin käytössä olevan pakkauksen aktiiviset tabletit, seuraava tablettipakkaus tulee aloittaa heti ilman tavanomaista lumetablettien käyttöä.

Vahvojen CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai keskivahvojen CYP3A4-estäjien (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) samanaikainen annostelu voi nostaa estrogeenien tai progestiinin pitoisuutta seerumissa.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Zoely-valmisteella, mutta postmenopausaalisilla naisilla on tehty kaksi tutkimusta, toinen rifampisiinilla ja toinen ketokonatsolilla, joissa näitä lääkkeitä käytettiin suurempiannoksisen nomegestroliasetaatien ja estradiolin yhdistelmän kanssa (3,75 mg nomegestroliasetaatia + 1,5 mg estradiolia). Rifampisiinin samanaikainen käyttö pienentää nomegestroliasetaatien AUC_{0-∞}-arvoa 95 % ja suurentaa estradiolin AUC_{0-tlast}-arvoa 25 %. Ketokonatsolin (200 mg:n kerta-annos) samanaikainen käyttö ei muuta estradiolin metaboliaa, mutta sen havaittiin suurentavan nomegestroliasetaatien huippupitoisuutta (85 %) ja AUC_{0-∞}-arvoa (115 %), millä ei ollut kliinistä merkitystä. Johtopäätösten odotetaan olevan samankaltaisia hedelmällisessä iässä olevien naisten osalta.

Zoely-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Etinyyliestradiolia sisältävät ehkäisyvalmisteet voivat laskea lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa noin 50 %. Naisilla, joilla lamotrigiini-hoito on hyvässä tasapainossa, on kiinnitettävä huomiota etenkin yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aloittamiseen, vaikkakin valmiste sisältää estradiolia.

Muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Zoely-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Zoely-tablettien käytön aikana, on tablettien käyttö lopetettava. Useimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole suurentunut ennen raskautta etinyyliestradiolia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten vauvoilla, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun etinyyliestradiolia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Kliininen tieto rajallisesta määrästä tapauksia, joissa raskaana oleva on altistunut Zoely-tableteille, ei viittaa siihen, että Zoely-tableteilla olisi haitallisia vaikutuksia sikiöön tai vastasyntyneeseen.

Eläinkokeissa on havaittu reproduktiotoksisuutta nomegestroliasetaatien ja estradiolin yhdistelmän käytön yhteydessä (prekliiniset tiedot turvallisuudesta, ks. kohta 5.3).

Kun Zoely-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomiotava, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Rintamaitoon saattaa erittyä pieniä määriä ehkäisyyn käytettäviä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja, mutta niiden haitallisista vaikutuksista imeväisikäisen terveyteen ei ole näyttöä.

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan käytettäväksi vasta, kun lapsi

on vieroitettu rintamaidosta, ja jos nainen haluaa imettää, hänelle on ehdotettava toisen ehkäisy menetelmän käyttöä.

Hedelmällisyys

Zoely on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Tietoa hedelmällisyyden palautumisesta, ks. kohta 5.1.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zoely-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zoely-tablettien turvallisuutta arvioitiin kuudessa korkeintaan vuoden kestäneessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 3 434 iältään 18–50-vuotiasta naista, käsittäen yhteensä 33 828 kiertoa.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat akne (15,4 %) ja epäsäännöllinen tyhjennysvuoto (9,8 %).

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä on todettu laskimo- ja valtimotromboemboolian riskin suurenemista, joka voi aiheuttaa vakavia haittatapahtumia (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Zoely-tabletteihin mahdollisesti liittyneet tablettien käyttäjillä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän perusteella ja luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$).

Taulukko: Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	MedDRA-termien mukainen haittavaikutus ¹			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			ruokahalun lisääntyminen, nesteen kertyminen elimistöön	ruokahalun heikkeneminen
Psykkiset häiriöt		libidon heikkeneminen, masennus/alakuloisuus, mielialan vaihtelu		libidon voimistuminen
Hermosto		päänsärky, migreeni		aivoverisuonitapahtuma, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, keskittymiskyvyn häiriöt

Elinjärjestelmä	MedDRA-termien mukainen haittavaikutus ¹			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Silmät				piilolasien huono sieto/silmien kuivuminen
Verisuonisto			kuumat aallot	laskimotromboembolia
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi	vatsan pingottuneisuus	suun kuivuminen
Maksa ja sappi				kolelitiaasi, kolekystiitti
Iho ja ihonalainen kudos	akne		runsas hikoilu, alopecia, kutina, ihon kuivuminen, seborrea	maksaläiskät, runsaskarvaisuus
Luusto, lihakset ja sidekudos			painavuuden tunne	
Sukupuolielimet ja rinnat	poikkeava tyhjennysvuoto	metrorragia, menorragia, kipu rinnoissa, lantiokipu	hypomenorrea, rintojen turvotus, galaktorrea, kohdun spasmi, kuukautisia edeltävä oireyhtymä, kyhmy rintarauhasessa, dyspareunia, emättimen ja ulkosynnytinten kuivuus	emättimen haju, epämiellyttävä tunne emättimessä ja ulkosynnyttimissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			ärtyisyys, turvotus	Nälkä
Tutkimukset		painon nousu	kohonnut maksaentsyymi-pitoisuus	

¹Sopivin tiettyä haittavaikutusta kuvaava MedDRA-termi on mainittu. Synonyymejä tai liitännäissairauksia ei ole mainittu, mutta myös ne on otettava huomioon.

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi Zoely-valmisteen käyttäjillä on raportoitu yliherkkyyksiä (esiintymistiheys tuntematon).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäneillä naisilla on todettu suurentunut valtimo- ja laskimotromboottisten ja tromboemolisten tapahtumien, kuten sydäninfarktin, aivohalvauksen, ohimenevän aivoverenkiertohäiriön, laskimotromboosin ja keuhkoembolian, riski, josta on tarkempaa tietoa kohdassa 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Naisille on annettu korkeintaan viisi kertaa Zoely-tablettien vuorokausiannoksen suuruisia toistettuja annoksia ja nomegestroliasetaatin vuorokausiannokseen nähden korkeintaan 40-kertaisia kerta-annoksia eikä tästä ole aiheutunut turvallisuusriskiä. Yhdistelmäehkäisytableteista saadun yleisen käyttökokemuksen perusteella seuraavia oireita voi esiintyä: pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA14.

Vaikutusmekanismi

Nomegestroliasetaatti on luonnollisen steroidihormonin, progestiinin, hyvin selektiivinen progestiini johdos. Nomegestroliasetaatilla on suuri affiniteetti ihmisen progesteronireseptoriin ja sillä on antagonistista aktiivisuutta, progesteronireseptorivälitteistä antiestrogeenista aktiivisuutta sekä kohtalaista antiandrogenista aktiivisuutta, mutta ei estrogeeni-, androgeni-, glukokortikoidi- eikä mineralokortikoidiaktiivisuutta.

Zoely-tablettien sisältämä estrogeeni on 17 β -estradiolia, joka on endogeeniseen ihmisen 17 β -estradioliin nähden identtinen estrogeeni.

Zoely-tablettien ehkäisyteho perustuu eri tekijöiden yhteisvaikutukseen, joista tärkeimpänä pidetään ovulaation estymistä ja muutoksia kohdunkaulan liman erityksessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yli 3 200 naista käytti Zoely-tabletteja 13 peräkkäisen kierron ajan ja yli 1000 naista yhdistelmää 3 mg drospirenonia - 30 μ g etinyyliestradiolia (21/7 hoito-ohjelma) kahdessa satunnaistetussa, avoimessa tehoa ja turvallisuutta selvittävässä vertailututkimuksessa.

Zoely-ryhmässä aknea raportoitiin 15,4 %:lla naisista (vs. 7,9 %:lla vertailuryhmässä), painon nousua raportoitiin 8,6 %:lla naisista (vs. 5,7 %:lla vertailuryhmässä) ja poikkeavaa tyhjennysvuotoa (etupäässä tyhjennysvuodon puuttumista) raportoitiin 10,5 %:lla naisista (vs. 0,5 %:lla vertailuryhmässä).

Euroopan unionissa tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa Zoely-tabletille laskettiin seuraavat Pearl Indexit 18–35-vuotiaiden ikäryhmässä:

Menetelmävirhe: 0,40 (95 %:n luottamusvälin yläraja 1,03).

Menetelmä- ja käyttäjävirhe: 0,38 (95 %:n luottamusvälin yläraja 0,97).

Yhdysvalloissa tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa Zoely-tabletille laskettiin seuraavat Pearl Indexit 18–35-vuotiaiden ikäryhmässä:

Menetelmävirhe: 1,22 (95 %:n luottamusvälin yläraja 2,18).

Menetelmä- ja käyttäjävirhe: 1,16 (95 %:n luottamusvälin yläraja 2,08).

Satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa 32 naista käytti Zoely-tabletteja 6 kierron ajan. Ovulaation todettiin palautuneen 79 %:lla naisista ensimmäisten 28 päivän aikana Zoely-tablettien käytön lopettamisen jälkeen.

Endometriumin histologiaa tutkittiin yhden kliinisen tutkimuksen naisalaryhmässä (n=32) 13 hoitokierron jälkeen. Tulokset eivät olleet poikkeavia.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiailla nuorilla. Saatavissa oleva farmakokineettinen tieto on kerrottu kohdassa 5.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Nomegestroliasettaatti

Imeytyminen

Suun kautta otettu nomegestroliasettaatti imeytyy nopeasti.

Plasman nomegestroliasettaatin huippupitoisuus, noin 7 ng/ml, saavutetaan kahden tunnin kuluttua kerta-annoksen jälkeen. Nomegestroliasettaattikerta-annoksen absoluuttinen biologinen hyötösuus on 63 %. Ruoalla ei havaittu olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta nomegestroliasettaatin hyötösuuteen.

Jakautuminen

Nomegestroliasettaatti sitoutuu tehokkaasti albumiiniin (97-98 %), mutta se ei sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Nomegestroliasettaatin näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus on 1645 ± 576 litraa.

Biotransformaatio

Nomegestroliasettaatti metaboloituu useaksi inaktiiviseksi hydroksyloituneeksi metaboliitiksi maksan sytokromi P450 -entsyymien, pääasiassa CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä, johon mahdollisesti CYP2C19 ja CYP2C8 osallistuvat. Nomegestroliasettaatti ja sen hydroksyloituneet metaboliitit käyvät läpi laajan toisen vaiheen metabolian, jossa muodostuu glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteja. Vakaan tilan näennäinen puhdistuma on 26 l/h.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on vakaassa tilassa 46 h (vaihteluväli 28-83 h). Metaboliittien eliminaation puoliintumisaikaa ei ole määritetty.

Nomegestroliasettaatti erittyy virtsan ja ulosteiden mukana. Noin 80 % annoksesta erittyy virtsaan ja ulosteisiin neljän vuorokauden kuluessa. Nomegestroliasettaatti on poistunut elimistöstä lähes täydellisesti 10 vuorokauden kuluttua. Ulosteiden mukana erittynyt määrä on suurempi kuin virtsan mukana erittynyt määrä.

Lineaarisuus

Annoksilla 0,625-5 mg todettiin annoslineaarisuus (arvioitiin hedelmällisessä iässä olevilla ja postmenopausaalisilla naisilla).

Vakaa tila

SHBG ei vaikuta nomegestroliasettaatin farmakokinetiikkaan.

Vakaa tila saavutetaan 5 vuorokauden kuluttua. Nomegestroliasettaatin huippupitoisuus, noin 12 ng/ml, saavutetaan plasmassa 1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus plasmassa on 4 ng/ml.

Lääkeaineiden väliset yhteisvaikutukset

Nomegestroliasetaatti ei aiheuta *in vitro* huomioitavaa sytokromi P450 -entsyymien induktiota tai inhibitiota eikä sillä ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia P-gp-kuljettajaproteiinien kanssa.

Estradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu estradioli käy läpi huomattavan ensikierron. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 1 %. Ruoalla ei havaittu olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta estradiolin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Eksogeenisen ja endogeenisen estradiolin jakautuminen on samankaltainen. Estrogeenit jakautuvat laajasti elimistöön ja niitä esiintyy yleensä suurempina pitoisuuksina sukupuolihormonien kohde-elimissä. Estradioli kiertää verenkierrossa SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %) sitoutuneena, ja vain noin 1–2 % on sitoutumattomana.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu eksogeeninen estradioli metaboloituu merkittävästi. Eksogeenisen ja endogeenisen estradiolin metabolia on samankaltainen. Estradioli muuntuu suolessa ja maksassa nopeasti useiksi metaboliiteiksi, pääasiassa estroniksi, joka konjugoituu sen jälkeen ja käy läpi enterohepaattisen kierron. Estradiolin, estronin ja estronisulfaatin välillä vallitsee dynaaminen tasapaino erilaisten entsyymivaikutusten seurauksena, mihin osallistuvat mm. estradiolidehydrogenaasit, sulfotransferaasit ja aryyylisulfataasit. Sytokromi P450 -entsyymit, pääasiassa CYP1A2, CYP1A2 (ekstrahepaattinen), CYP3A4, CYP3A5 ja CYP1B1 sekä CYP2C9, osallistuvat estronin ja estradiolin hapettumiseen.

Eliminaatio

Estradioli poistuu nopeasti verenkierrosta. Verenkierrossa on metabolian ja enterohepaattisen kierron vuoksi runsaasti estrogeenisulfaatteja ja glukuronideja. Tämä johtaa suureen vaihteluun lähtötilanteella korjatun estradiolin eliminaation puoliintumisajassa, jonka lasketaan olevan $3,6 \pm 1,5$ h laskimoon tapahtuneen annostelun jälkeen.

Vakaa tila

Seerumin estradiolin huippupitoisuus on noin 90 pg/ml, ja se saavutetaan 6 tunnin kuluttua annosta. Keskimääräinen pitoisuus seerumissa on 50 pg/ml, ja nämä estradiolipitoisuudet vastaavat naisen kuukautiskierron alku- ja loppuvaihetta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus

Zoely-tablettien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaissairauksien yhteydessä.

Maksan vajaatoiminnan vaikutus

Zoely-tablettien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksasairauksien yhteydessä. Steroidihormonien metabolia saattaa olla kuitenkin heikentynyt maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Etniset ryhmät

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty etnisillä ryhmillä.

Pediatriiset potilaat

Nomegestroliasetaatin farmakokinetiikka (primääri havainto) Zoely-kerta-annoksen jälkeen oli samanlainen terveillä nuorilla naisilla, joilla kuukautiset olivat alkaneet, ja aikuisilla naisilla. Kuitenkin kerta-annoksen jälkeen estradiolialtistus (sekundääri havainto) oli 36 % pienempi nuorilla naisilla kuin aikuisilla naisilla. Tämän tuloksen kliininen merkitys on tuntematon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien estradioli- tai nomegestroliasettaatiannosten tai niiden yhdistelmän toksisuutta selvittävät tutkimukset ovat viitanneet estrogeenin ja gestageenin odotettuihin vaikutuksiin.

Näiden valmisteiden yhdistelmällä tehdyt reproduktiotoksisuustutkimukset ovat osoittaneet sikiötoksisuutta joka on yhdenmukaista estradiolialtistuksen kanssa.

Yhdistelmävalmisteella ei tehty genotoksisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia.

Nomegestroliasettaatti ei ole geenitoksinen.

On kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin (valkoiset, vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit ja keltaiset kalvopäällysteiset lumetabletit)

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Krosprovidoni (E 1201)

Talkki (E 553b)

Magnesiumstearaatti (E 572)

Kolloidinen, vedetön piidioksidi

Tabletin päällyste (valkoiset, vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit)

Polyvinyylialkoholi (E 1203)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki (E 553b)

Tabletin päällyste (keltaiset kalvopäällysteiset lumetabletit)

Polyvinyylialkoholi (E 1203)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki (E 553b)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-/alumiiniläpipainopakkaus, jossa 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää valkoista tablettia ja 4 keltaista lumetablettia).

Pakkauskoot: 28, 84, 168 ja 364 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tarpeettomia yhdistelmäehkäisytabletteja (mukaan lukien Zoely tabletit) ei tule heittää viemäriin eikä kunnalliseen jätevesijärjestelmään. Tablettien hormonaalisilla vaikuttavilla aineilla voi olla haitallisia vaikutuksia, jos ne pääsevät vesistöön. Tabletit tulee palauttaa apteekkiin tai hävittää jollain muulla turvallisella tavalla paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojellaan luontoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. heinäkuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10 toukokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Alankomaat

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
nomegestroliasettaati/estradioli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi valkoinen vaikuttavia aineita sisältävä tabletti sisältää 2,5 mg nomegestroliasettaattia ja 1,5 mg estradiolia (hemihydraattina).
Yksi keltainen lumetabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

168 kalvopäällysteistä tablettia

364 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Myyntiluvan haltija:
Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/690/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/690/002 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/690/003 168 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/690/004 364 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

zoely

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletti
nomegestroliasettaatti/estradioli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Theramex Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. MUUTA

[Kohta, johon viikonpäivätarra kiinnitetään:] Kiinnitä viikonpäivätarra tähän
[Jokainen tabletti on numeroitu päivän mukaan:] Aloitus, 2,28
[Tablettien järjestystä osoittavat nuolet:] →

PAKKAUSSELOSTEEN MUKANA TULEVA VIIKONPÄIVÄTARRA-ARKKI

Viikonpäivätarra-arkki

Valitse viikonpäivätarra, joka alkaa siitä viikonpäivästä, jona aloitat tablettien ottamisen.
Kiinnitä tarraliuska läpipainolevyn kohtaan 'Kiinnitä viikonpäivätarra tähän'

SU	MA	TI	KE	TO	PE	LA
MA	TI	KE	TO	PE	LA	SU
TI	KE	TO	PE	LA	SU	MA
KE	TO	PE	LA	SU	MA	TI
TO	PE	LA	SU	MA	TI	KE
PE	LA	SU	MA	TI	KE	TO
LA	SU	MA	TI	KE	TO	PE

[Toinen viikonpäivätarra-arkki kahdesti koteloon, joka sisältää 3 läpipainopakkausta:]

SU	MA	TI	KE	TO	PE	LA
MA	TI	KE	TO	PE	LA	SU
TI	KE	TO	PE	LA	SU	MA
KE	TO	PE	LA	SU	MA	TI
TO	PE	LA	SU	MA	TI	KE
PE	LA	SU	MA	TI	KE	TO
LA	SU	MA	TI	KE	TO	PE

[Toiseen läpipainopakkaukseen tarkoitettujen viikonpäivätarrujen edessä:] Läpipainolevy 2

[Kolmanteen läpipainopakkaukseen tarkoitettujen viikonpäivätarrujen edessä:] Läpipainolevy 3

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen nomegestroliasettaati/estradioli

Tärkeää tietää hormonaalisista yhdistelmäehkäisyvalmisteista:

- Oikein käytettynä ne ovat yksi luotettavimmista palautuvista raskaudenehkäisy menetelmistä.
- Ne lisäävät hieman laskimoiden ja valtimoiden veritulppien riskiä erityisesti ensimmäisen käyttövuoden aikana tai kun hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.
- Ole valppaana ja käänny lääkärin puoleen, jos epäilet, että sinulla saattaa olla veritulpan oireita (ks. kohta 2 ”Veritulpat”).

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zoely on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zoely-valmistetta
3. Miten Zoely-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoely-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zoely on ja mihin sitä käytetään

Zoely on ehkäisyvalmiste, jota käytetään raskauden ehkäisyyn.

- Kaikki 24 valkoista kalvopäällysteistä tablettia ovat vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja. Ne sisältävät pienen määrän kahta eri naishormonia, nomegestroliasettaattia (keltarauhashormoni) ja estradiolia (estrogeeni).
- 4 keltaista kalvopäällysteistä tablettia ovat vaikuttamattomia tabletteja eivätkä sisällä hormoneja, ja niitä kutsutaan lumetableteiksi.
- Ehkäisytabletteja, jotka sisältävät kahta eri hormonia (kuten Zoely), kutsutaan ”yhdistelmäehkäisytableteiksi”.
- Nomegestroliasettaatti (Zoely-valmisteen sisältämä keltarauhashormoni) ja estradioli (Zoely-valmisteen sisältämä estrogeeni) estävät yhdessä ovulaation (munasolun vapautumisen munasarjasta) ja pienentävät mahdollisesti vapautuneen munasolun hedelmöitymistodennäköisyyttä ja siten raskauden alkamistodennäköisyyttä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zoely-valmistetta

Yleisiä ohjeita

Lue kohdasta 2 tietoja veritulpista (verisuonitukoksista), ennen kuin aloitat Zoely-tablettien käytön. Tutustuminen veritulppien oireisiin on erityisen tärkeää – katso kohta 2 ”Veritulpat”.

Voidakseen antaa sinulle yksilölliset hoito-ohjeet lääkäri kysyy sinun ja lähisukulaistesi terveystaustasta ennen kuin voit aloittaa Zoely-tablettien käytön. Lääkäri mittaa myös verenpaineen ja saattaa tilanteesi mukaan ottaa myös joitakin kokeita.

Tässä pakkausselosteessa kuvataan useita tilanteita, joissa ehkäisytablettien käyttö on lopetettava tai joissa niiden ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Näissä tilanteissa on pidättäydyttävä yhdynnästä tai käytettävä lisäksi ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, kuten kondomia tai muuta estemenetelmää. Älä käytä rytmimenetelmää tai peruslämmönmittausta. Nämä menetelmät eivät välttämättä estä raskaaksi tulemistä, koska ehkäisytablettien käyttö vaikuttaa kuukautiskierron aikana tavallisesti tapahtuviin muutoksiin ruumiinlämmössä ja kohdunkaulan eritteessä.

Zoely ei suojaa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttamalta infektiolta (joka voi aiheuttaa hankinnaisen immuunivajavuuden eli AIDS:n) eikä muilta sukupuolitaudeilta, kuten eivät muutkaan hormonaaliset ehkäisyvalmisteet.

Älä käytä Zoely-valmistetta

Et saa käyttää Zoely-tabletteja, jos sinulla on jokin alla mainituista tiloista. Sinun täytyy kertoa lääkärille, jos sinulla on jokin näistä tiloista. Lääkäri keskustelee kanssasi muista sinulle paremmin soveltuvista ehkäisymenetelmistä,

- jos sinulla on (tai on joskus ollut) verisuonitukos alaraajassa (syvä laskimotukos), keuhkoissa (keuhkoveritulppa) tai muissa elimissä
- jos sinulla on veren hyytymishäiriö – esimerkiksi proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, antitrombiini III:n puutos, hyytymistekijä V:n mutaatio (faktori V Leiden) tai fosfolipidivasta-aineita
- jos tarvitset leikkausta tai olet vuodelevossa pitkään (ks. kohta ”Veritulpat”)
- jos sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus
- jos sinulla on joskus ollut angina pectoris (tila, joka saattaa aiheuttaa voimakasta rintakipua ja voi olla ensimmäinen merkki sydäntä ympäröivien verisuonten tukoksesta elisydänkohtauksesta) tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus eli lievä, ohimenevä aivohalvaus, josta ei jää pysyviä oireita)
- jos sinulla on jokin seuraavista sairauksista, jotka voivat lisätä valtimotukoksen riskiä:
 - vaikea diabetes, johon liittyy verisuonivaurioita
 - erittäin korkea verenpaine
 - erittäin korkea tiettyjen rasva-aineiden pitoisuus veressä (kolesteroli- tai triglyseridipitoisuus)
 - hyperhomokystinemiaksi kutsuttu tila
- jos sinulla on joskus ollut ns. aurallinen migreeni
- jos sinulla on joskus ollut haimatulehdus (pankreatiitti), johon liittyy korkeat veren rasva-arvot
- jos sinulla on joskus ollut vaikea maksasairaus ja maksasi toiminta ei ole vielä palautunut normaaliksi
- jos sinulla on joskus ollut hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla epäillään olevan rintasyöpä tai sukupuolielinten syöpä
- jos sinulla on meningeooma tai jos sinulla on joskus diagnosoitu meningeooma (yleensä hyvänlaatuinen aivokalvon kasvain aivojen ja kallon välissä)
- jos sinulla esiintyy tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
- jos olet allerginen estradiolille tai nomegestroliasetaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos sinulla esiintyy jokin yllä mainituista sairauksista tai tiloista ensimmäistä kertaa Zoely-tablettien käytön aikana, lopeta tablettien käyttö heti ja ota yhteys lääkäriin. Käytä sillä välin ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää. Ks. myös edellä kohta ”Yleistä” kappaleesta 2.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Zoely-valmistetta.

Milloin sinun on otettava yhteys lääkäriin?

Käännä välittömästi lääkärin puoleen, jos

- huomaat mahdollisia verisuonitukoksen merkkejä, jotka voivat tarkoittaa, että sinulla on veritulppa jalassa (esim. syvä laskimotukos), veritulppa keuhkossa (eli keuhkoembolia), sydänkohtaus tai aivohalvaus (ks. alla kohta ”Veritulpat”).
- Näiden vakavien haittavaikutusten oireet löydät kohdasta ”Veritulpan tunnusmerkit”
- huomaat muutoksia terveydentilassasi, erityisesti jos ne liittyvät tässä pakkauselosteessa mainittuihin seikkoihin (katso myös kohta 2 ”Älä käytä Zoely-valmistetta”; huomioi myös lähisukulaisten terveydentilassa tapahtuvat muutokset)
 - tunnet kyhmyn rinnassasi
 - sinulla esiintyy angioedeeman oireita, kuten kasvojen, kielen ja/tai kurkun turpoamista ja/tai nielemisvaikeuksia tai nokkosihottumaa, johon liittyy hengitysvaikeuksia
 - aiot käyttää muita lääkkeitä (katso myös kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Zoely”)
 - joudut vuodelepoon tai menet leikkaukseen (ota yhteys lääkäriin vähintään neljä viikkoa aikaisemmin)
 - sinulla esiintyy epätavallista, runsasta verenvuotoa emättimestä
 - unohdit ottaa yhden tai useamman tabletin läpipainoliuskan ensimmäisen käyttöviikon aikana ja harrastit suojaamatonta seksiä edeltävien seitsemän päivän aikana (katso myös kohta 3 ”Jos unohdat ottaa Zoely-tabletin”)
 - sinulla on vaikea ripuli tai sinulla esiintyy voimakasta oksentelua
 - kuukautiset jäävät tulematta ja epäilet olevasi raskaana (älä aloita seuraavaa läpipainoliuskaa, ennen kuin lääkäri antaa luvan, katso myös kohta 3 ”Jos yhden tai useammat kuukautiset ovat jääneet tulematta”).

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua.

Ota yhteyttä lääkäriin myös, jos jokin seuraavista tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa tai pahenee Zoely-valmisteen käytön aikana:

- angioedeeman periytyvä muoto (hereditaarinen angioedeema) tai hankinnainen angioedeema. Käännä heti lääkärin puoleen, jos sinulle ilmaantuu angioedeeman oireita, kuten kasvojen, kielen ja/tai kurkun turpoamista ja/tai nielemisvaikeuksia tai nokkosihottumaa, joihin liittyy hengitysvaikeuksia. Estrogeenia sisältävät lääkkeet saattavat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.
- epilepsia (ks. kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Zoely”)
- maksasairaus (esimerkiksi keltatauti) tai sappirakkosairaus (esimerkiksi sappikiviä)
- diabetes
- masennus
- Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus (krooninen tulehduksellinen suolistosairaus)
- systeeminen lupus erythematosus (SLE – immuunijärjestelmään vaikuttava sairaus)
- hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS – munuaisten vajaatoimintaa aiheuttava veren hyytymishäiriö)
- sirppisoluanemia (perinnöllinen veren punasolusairaus)
- kohonneet veren rasva-arvot (hypertriglyseridemia) tai jos suvussasi esiintyy tällaista. Hypertriglyseridemiaan on liitetty suurentunut haimatulehduksen kehittymisen riski.
- ihonalainen laskimotulehdus (pinnallinen laskimontukotulehdus)
- suonikohjut
- sairaus, joka ilmeni ensimmäisen kerran tai paheni raskauden tai naishormonien aikaisemman käytön aikana (esimerkiksi kuulon heikkeneminen, porfyria [verisairaus], herpes gestationis [raskaudenaikainen rakkulaihottuma], Sydenhamin korea [pakkoliikkeitä aiheuttava hermostosairaus])
- maksaläiskät [ihon kellanruskeat pigmenttiläiskät, niin sanotut raskaudenaikaiset maksaläiskät, erityisesti kasvoissa]. Vältä tällöin liiallista altistumista auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle.

Kerro lääkärille myös jos

- lähisukulaisellasi on tai on joskus ollut rintasyöpä
- joudut leikkaukseen tai olet vuodelevossa pitkään (ks. kohta 2 ”Veritulpat”)
- olet äskettäin synnyttänyt, sillä tällöin sinulla on suurentunut veritulppariski. Kysy lääkäriltä, kuinka pian synnytyksen jälkeen voit aloittaa Zoely-tablettien käytön.

VERITULPAT

Hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, kuten Zoely-tabletin, käyttö lisää riskiä saada verisuonitukos verrattuna niihin, jotka eivät käytä tällaista valmistetta. Harvinaisissa tapauksissa veritulppa voi tukkia verisuonia ja aiheuttaa vakavia haittoja.

Veritulppa voi kehittyä

- laskimoon (laskimotukos, laskimotromboembolia eli VTE)
- valtimoon (valtimotukos, valtimotromboembolia eli ATE)

Toipuminen veritulpasta ei aina ole täydellistä. Joskus harvoin voi ilmetä vakavia pitkäaikaisia vaikutuksia, jotka erittäin harvoin voivat johtaa kuolemaan.

On tärkeää muistaa, että Zoely-valmisteen käytön aiheuttaman vahingollisen veritulpan kokonaisriski on pieni.

VERITULPAN TUNNUSMERKIT

Hakeudu välittömästi lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista oireista tai merkeistä.

Onko sinulla jokin seuraavista merkeistä?	Mikä voisi olla kyseessä?
<ul style="list-style-type: none">• toisen jalan turvotus tai turvotus jalan tai jalkaterän laskimon kohdalla varsinkin, kun siihen liittyy<ul style="list-style-type: none">• jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä• kyseessä olevan jalan lisääntynyt kuumotus• jalan ihon värinmuutos, esimerkiksi jalan muuttuminen kalpeaksi, punoittavaksi tai sinertäväksi	Syvä laskimotukos
<ul style="list-style-type: none">• äkillisesti alkanut selittämätön hengenahdistus tai nopea hengitys• yhtäkkisesti alkanut yskä, johon ei ole mitään selvää syytä ja johon saattaa liittyä veren yskimistä• terävä rintakipu, joka saattaa lisääntyä syvään hengitettäessä• vaikea heikotuksen tunne tai huimaus• nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke• voimakas mahakipu <p>Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma, koska jotkin näistä oireista, kuten yskiminen tai hengenahdistus, voidaan virheellisesti tulkita lievemmäksi sairaudeksi, kuten hengitystieinfektioksi (esim. tavalliseksi flunssaksi).</p>	Keuhkoveritulppa
Oireet, jotka useimmiten ilmenevät toisessa silmässä: <ul style="list-style-type: none">• äkillinen näönmenetys tai• kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näönmenetykseksi	Verkkokalvon laskimotukos (veritulppa silmässä)
<ul style="list-style-type: none">• rintakipu, epämiellyttävät tuntemukset, puristus, paino• puristumisen tai täyeyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana	Sydänkohtaus

<ul style="list-style-type: none"> • kylläisyyden, ruuansulatusvaivojen tai tukehtumisen tunne • ylävartalon epämiellyttävät tuntemukset, jotka säteilevät selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja vatsaan • hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus • äärimmäisen voimakas heikotus, ahdistuneisuus tai hengenahdistus • nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke 	
<ul style="list-style-type: none"> • äkillinen heikkous tai puutuneisuus erityisesti toispuoleisesti kasvoissa, käsivarsissa tai jaloissa • äkillinen sekavuus, puhumisen tai ymmärtämisen vaikeudet • äkilliset näkövaikeudet toisessa tai molemmissa silmissä • äkilliset kävelyvaikeudet, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys • äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jolle ei ole selvää syytä • tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus <p>Joskus aivohalvauksen oireet voivat olla lyhytkestoisia ja ne saattavat korjautua lähes välittömästi ja kokonaan, mutta silti sinun pitää hakeutua lääkärin hoitoon, koska vaarana voi olla toinen aivohalvaus.</p>	Aivohalvaus
<ul style="list-style-type: none"> • raajan turvotus ja lievä sinerrys • voimakas mahakipu (akuutti vatsa) 	Veritulpat, jotka tukkivat muita verisuonia

LASKIMOVERITULPAT

Mitä voi tapahtua, jos laskimoon muodostuu veritulppa?

- Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön on liittynyt lisääntynyt laskimoveritulppien (laskimotukosten) riski. Nämä haittavaikutukset ovat kuitenkin harvinaisia. Useimmiten ne ilmenevät hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen ensimmäisen käyttövuoden aikana.
- Jos jalan tai jalkaterän laskimoon muodostuu tukos, se voi aiheuttaa syvän laskimotukoksen.
- Jos veritulppa lähtee liikkeelle jalasta ja kulkeutuu keuhkoihin, se voi aiheuttaa keuhkoveritulpan.
- Erittäin harvinaisissa tapauksissa veritulppa voi muodostua laskimoon jossakin muussa elimessä, kuten silmässä (verkkokalvon laskimotukos).

Milloin laskimotukoksen muodostumisen riski on suurin?

Laskimoveritulpan muodostumisen riski on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, kun käytät hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ensimmäistä kertaa elämässäsi. Riski voi myös olla suurempi, jos aloitat hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen (saman tai eri valmisteen) käytön uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

Ensimmäisen vuoden jälkeen riski pienenee, mutta pysyy aina hieman suurempana kuin silloin, jos et käytä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Kun lopetat Zoely-tablettien käytön, veritulppien riski palautuu normaaliksi muutaman viikon kuluessa.

Kuinka suuri on veritulpan muodostumisen riski?

Riski riippuu yksilöllisestä laskimoveritulppariskistäsi ja siitä, minkä tyyppistä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta käytät.

Zoely-valmisteen käyttöön liittyvä jalan tai keuhkoveritulpan (syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian) riski on kaiken kaikkiaan pieni.

- Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä mitään hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy veritulppa vuoden aikana.
- Levonorgestreelia, noretisteronia tai norgestimaattia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävistä 10 000 naisesta noin 5–7:lle vuodessa kehittyy veritulppa.
- Zoely-valmisteen käyttöön liittyvä riski on verrattavissa hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, jotka sisältävät levonorgestreelia.
- Veritulpan saamisen riski vaihtelee oman sairaushistoriasi mukaan (ks. jäljempänä kohdat ”veritulppariskiä suurentavat tekijät”).

	Veritulpan kehittymisen riski vuoden aikana
Naiset, jotka eivät käytä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ja jotka eivät ole raskaana	Noin 2 naista 10 000:sta
Naiset, jotka käyttävät hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, joka sisältää levonorgestreelia, noretisteronia tai norgestimaattia	Noin 5–7 naista 10 000:sta
Zoely-tabletteja käyttävät naiset	Suunnilleen sama kuin muilla hormonaalisilla yhdistelmäehkäisyvalmisteilla, kuten levonorgestreelia sisältävillä ehkäisyvalmisteilla

Laskimoveritulppariskiä suurentavat tekijät

Zoely-valmisteen käyttöön liittyvä veritulppariski on pieni, mutta jotkin tilat tai sairaudet suurentavat riskiä. Riski on kohdallasi suurentunut:

- jos olet selvästi ylipainoinen (painoindeksi eli BMI yli 30 kg/m²)
- jos lähisukulaisellasi on nuorena (esimerkiksi alle 50-vuotiaana) ollut veritulppa jalassa, keuhkossa tai muussa elimessä. Siinä tapauksessa sinulla saattaa olla perinnöllinen verenhiyytymishäiriö.
- jos joudut leikkaukseen tai olet vuodelevossa pidemmän aikaa vamman tai sairauden vuoksi tai jalkasi on kipsissä. Zoely-valmisteen käyttö voidaan joutua keskeyttämään usean viikon ajaksi ennen leikkausta tai kun et pysty liikkumaan normaalisti. Kysy lääkäriltä, milloin voit aloittaa Zoely-valmisteen käytön uudelleen.
- iän myötä (erityisesti 35 ikävuoden jälkeen)
- jos olet synnyttänyt muutaman viikon sisällä.

Veritulpan kehittymisen riski suurenee sen mukaan, kuinka monta riskitekijää koskee sinua.

Lentomatkustaminen (yli 4 tunnin lento) voi väliaikaisesti suurentaa veritulppariskiä kohdallasi erityisesti silloin, jos jokin muista mainituista riskitekijöistä koskee sinua.

Vaikka olisit epävarma, on tärkeää kertoa lääkärille, jos jokin näistä tiloista koskee sinua. Lääkäri voi päättää, että Zoely-valmisteen käyttö on lopetettava.

Kerro lääkärille, jos jossakin edellä mainituista tiloista tapahtuu muutos Zoely-valmisteen käytön aikana, esimerkiksi lähisukulaisella on verisuonitukos, jonka syy on epäselvä, tai painosi nousee voimakkaasti.

VALTIMOTUKOKSET

Mitä voi tapahtua, jos valtimeen muodostuu veritulppa?

Kuten verisuonitukos laskimossa, tukos valtimeen (valtimosuonen tukkeuma) voi aiheuttaa vakavia seurauksia, esimerkiksi sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Valtimoveritulppariskiä suurentavat tekijät

On tärkeää tietää, että Zoely-valmisteen käyttöön liittyvä sydänkohtauksen tai aivohalvauksen riski on pieni, mutta riski suurenee:

- iän myötä (noin 35 ikävuoden jälkeen)
- **jos tupakoit.** Sinua neuvotaan lopettamaan tupakointi, kun käytät Zoely-valmisteen kaltaista hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Lääkäri kehottaa sinua käyttämään erityyppistä ehkäisyvalmistetta, jos et pysty lopettamaan tupakointia ja olet yli 35-vuotias.
- jos olet ylipainoinen
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos lähisukulaisellasi on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus nuorena (alle 50-vuotiaana). Siinä tapauksessa myös sinulla voi olla suurentunut sydänkohtauksen tai aivohalvauksen riski.
- jos sinulla tai lähisukulaisellasi on suuri määrä rasvoja veressä (kolesterolia tai triglyseridejä)
- jos sinulla on migreeni, erityisesti aurallinen migreeni
- jos sinulla on sydänvaivoja (läppävika tai rytmihäiriö, jota kutsutaan eteisvärinäksi)
- jos sinulla on diabetes.

Jos sinulla on useampi kuin yksi näistä tiloista tai jokin niistä on erityisen vakava, veritulppariski voi olla vieläkin suurempi.

Kerro lääkärille, jos jossakin edellä mainituista tiloista tapahtuu muutos Zoely-valmisteen käytön aikana, esimerkiksi aloitat tupakoinnin, lähisukulaisella on verisuonitukos, jonka syy on epäselvä, tai painosi nousee voimakkaasti.

Syöpä

Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on todettu rintasyöpää hieman useammin, mutta sen yhteyttä yhdistelmäehkäisytabletteihin ei tunneta. On esimerkiksi mahdollista, että kasvaimia löydetään enemmän yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiltä, koska he tutkituttavat rintansa useammin lääkärillä. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen kohonnut rintasyövän riski pienenee vähitellen.

On tärkeää, että tutkit rintasi säännöllisesti, ja otat yhteyttä lääkäriin, jos havaitset kyhmyt. Sinun on myös kerrottava lääkärille, jos läheisellä sukulaisellasi on tai on joskus ollut rintasyöpä (katso kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).

Harvoissa tapauksissa ehkäisytablettien käyttäjillä on esiintynyt hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy epätavallista, vaikeaa vatsakipua.

Papilloomavirusinfektio (HPV) aiheuttaa kohdunkaulan syöpää. Sitä on todettu hieman enemmän naisilla, jotka ovat käyttäneet ehkäisytabletteja yli 5 vuotta. Ei tiedetä, johtuuko tämä hormoneita sisältävistä ehkäisyvalmisteista vai muista tekijöistä (kuten eroista sukupuolikäyttäytymisessä).

Meningeomat

Nomegestroliasetaatin käytön on todettu olevan yhteydessä yleensä hyvänlaatuisen aivokalvon kasvaimen kehittymiseen aivojen ja kallon välissä (meningeooma). Riski kasvaa erityisesti silloin, kun valmistetta on käytetty suurina annoksina pitkään (useita vuosia). Jos sinulla todetaan meningeooma, lääkäri lopettaa Zoely-hoitosi (ks. kohta ”Älä käytä Zoely-valmistetta”). Kerro heti lääkärillesi, jos huomaat seuraavia oireita: näkökyvyn muutokset (esim. kahtena näkeminen tai näön sumentuminen), kuulon heikkeneminen tai korvien soiminen, hajuainin menetys, ajan myötä pahenevat päänsäryt, muistinmenetys, kouristukset, käsien tai jalkojen heikkous.

Psykkiset häiriöt

Jotkut hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, myös Zoely-valmistetta käyttävät naiset ovat ilmoittaneet masennuksesta tai masentuneesta mielialasta. Masennus voi olla vakavaa ja aiheuttaa toisinaan myös itsetuhoisia ajatuksia. Jos koet mielialan muutoksia ja masennusoireita, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jotta voit saada neuvontaa.

Laboratoriokokeet

Jos sinulle tehdään veri- tai virtsakokeita, kerro lääkärille käyttäväsi Zoely-tabletteja, koska ne voivat vaikuttaa joidenkin kokeiden tuloksiin.

Lapset ja nuoret

Valmisteen tehosta ja turvallisuudesta alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Zoely

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro myös muille sinulle lääkkeitä määräville tai luovuttaville terveydenhuollon ammattilaisille, että käytät Zoely-valmistetta.

- On lääkkeitä, jotka voivat heikentää Zoely-tablettien ehkäisytehoa tai aiheuttaa odottamatonta vuotoa. Näitä lääkkeitä ovat:
 - epilepsialäkkeet (esim. primidoni, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti)
 - tuberkuloosiläkkeet (esim. rifampisiini)
 - HIV-läkkeet (esim. rifabutiini, ritonaviiri, efavirentsi)
 - hepatiitti C -virus (HCV) -lääkkeet (esim. proteaasinestäjät)
 - muiden infektioautien lääkkeitä (esim. griseofulviini)
 - korkean keuhkoverenpaineen hoitoon käytettävä lääke (bosentaani).
- Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet voivat aiheuttaa sen, ettei Zoely-valmiste toimi oikein. Jos haluat käyttää mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita Zoely-valmisteen käytön aikana, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.
- Jos käytät lääke- tai kasvirohdosvalmisteita, jotka saattavat vähentää Zoely-tablettien tehoa, on sinun käytettävä myös lisäehkäisyä. Koska muilla lääkkeillä voi olla vaikutuksia Zoely-tablettien tehoon jopa 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen, on lisäehkäisyn käyttöä jatkettava siihen saakka.
- Osa lääkkeitä voi suurentaa Zoely-tablettien vaikuttavien aineiden pitoisuuksia veressä. Tämä ei vaikuta ehkäisytablettien ehkäisytehoon, mutta kerro lääkärille, jos käytät ketokonatsolia sisältäviä sienilääkkeitä.
- Zoely saattaa myös vaikuttaa muiden lääkkeiden, kuten epilepsialääke lamotrigiinin, tehoon.
- Hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettu yhdistelmä ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa sekä myös yhdistelmä glekapreviiri/pibrentasviiri voivat nostaa maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tuloksia (maksan ALAT-entsyymiarvo nousee) naisilla, jotka käyttävät etinyyliestradiolia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Zoely sisältää estradiolia etinyyliestradiolin asemasta. Ei ole tiedossa, nouseeko maksan ALAT-entsyymiarvo, kun Zoely-tabletteja käytetään samanaikaisesti tämän HCV-yhdistelmähoidon kanssa. Lääkäri antaa sinulle ohjeita.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Zoely-valmistetta raskauden aikana tai jos epäilet olevasi raskaana. Jos tulet raskaaksi Zoely-valmisteen käytön aikana, lopeta Zoelyn käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin.

Jos haluat lopettaa Zoely-tablettien käytön tullaksesi raskaaksi, katso kohta 3 "Jos lopetat Zoely-valmisteen käytön".

Zoely-tablettien käyttöä ei yleensä suositella imetyksen aikana. Jos haluat käyttää ehkäisytabletteja imetyksen aikana, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zoely-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Zoely sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Zoely-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Milloin ja miten tabletit otetaan

Zoely-läpipainoliuska sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia: 24 vaikuttavia aineita sisältävää valkoista tablettia (numerot 1–24) ja 4 keltaista tablettia (numerot 25–28), jotka eivät sisällä vaikuttavia aineita.

Aloita uusi Zoely-läpipainoliuska aina vasemmasta yläkulmasta (tabletti numero 1), jossa on vaikuttavia aineita sisältävä valkoinen tabletti (ks. 'Aloitus'). Valitse seitsemästä viikonpäivätarrasta se tarra, jonka harmaa sarake alkaa sillä viikonpäivällä, jona aloitat tablettien ottamisen. Jos aloitat tablettien ottamisen esimerkiksi keskiviikkona, valitse tarra, jossa on ensimmäisenä KE. Kiinnitä tarra läpipainoliuskaan vaikuttavien aineiden sisältävän valkoisen tablettirivin yläpuolelle kohtaan, jossa lukee "Kiinnitä viikonpäivätarra tähän". Näin sinun on helpompi tarkistaa, oletko ottanut kyseisen päivän tabletin.

Ota tabletti joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen vesimäärän kanssa.

Noudata läpipainoliuskaan merkityn nuolen suuntaa ja ota ensin vaikuttavia aineita sisältävät valkoiset tabletit ja sen jälkeen keltaiset lumetabletit.

Kuukautisesi alkavat niiden neljän päivän aikana, jolloin otat keltaisia lumetabletteja (ns. tyhjennysvuoto). Vuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivää viimeisen vaikuttavien aineiden sisältävän valkoisen tabletin ottamisen jälkeen, eikä ole välttämättä loppunut ennen uuden läpipainoliuskan aloittamista.

Aloita tablettien ottaminen uudesta läpipainoliuskasta heti viimeisen keltaisen lumetabletin ottamisen jälkeen, vaikka kuukautisesi eivät olisi vielä loppuneet. Tämä tarkoittaa sitä, että aloitat uuden läpipainoliuskan aina samana viikonpäivänä ja, että kuukautisesi alkavat joka kuukausi suunnilleen samana päivänä kuukaudessa.

Osalle naisista ei tule kuukautisia joka kuukausi keltaisten lumetablettien ottamisen aikana. Jos olet ottanut Zoely-tabletteja joka päivä näiden ohjeiden mukaisesti, on epätodennäköistä, että olisit raskaana (ks. myös kohta 3 "Jos yhdet tai useammat kuukautiset jäävät tulematta").

Ensimmäisen Zoely-pakkauksen aloittaminen

Jos edeltävän kuukauden aikana ei ole käytetty hormonaalista ehkäisyvalmistetta

Aloita Zoely-tablettien käyttö kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli kuukautisten ensimmäisenä päivänä). Jos aloitat Zoely-tablettien ottamisen kuukautisten ensimmäisenä päivänä, niiden ehkäisyvaikutus alkaa heti. Lisäehkäisyn käyttö ei ole tarpeen.

Siirryttäessä toisesta hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, emätinrenkas tai ehkäisylaastari)

Voit aloittaa Zoely-tablettien käytön mieluiten seuraavana päivänä, kun olet ottanut nykyisin käyttämäsi ehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavien aineiden sisältävän tabletin (eli valmisteiden välillä ei pidetä taukoa). Jos nykyinen ehkäisyvalmisteliuskasi sisältää myös lumetabletteja, joissa ei ole vaikuttavaa ainetta, voit aloittaa Zoely-tablettien käytön seuraavana päivänä, kun olet ottanut viimeisen **vaikuttavaa ainetta sisältävän** tabletin (jos et tiedä, mikä tabletti on kyseessä, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta). Voit aloittaa Zoely-tablettien käytön myös myöhemmin, mutta sen on tapahduttava viimeistään aiemman valmisteen käytössä pidettävää taukoa seuraavana päivänä (tai nykyisen ehkäisyvalmisteesi viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältämättömän tabletin ottamista seuraavana päivänä). Jos siirryt emätinrenkaasta tai ehkäisylaastarista Zoely-tabletteihin, aloita Zoely-tablettien käyttö mieluiten poistamispäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava rengas tai laastari olisi otettu käyttöön.

Jos noudatat näitä ohjeita, lisäehkäisy ei ole tarpeen. Jos et ole varma, tarvitsetko lisäehkäisyä vai et, kysy neuvoa lääkäriltä.

Siirryttäessä pelkkää progestiinia sisältävästä valmisteesta (minipilleri)

Voit siirtyä pelkkää progestiinia sisältävistä ehkäisytableteista Zoely-tabletteihin milloin tahansa ja aloittaa Zoely-tablettien käytön seuraavana päivänä. Lisäksi sinun on käytettävä lisäehkäisyä estemenetelmää (esimerkiksi kondomia) seitsemänä ensimmäisenä Zoely-tablettien käyttöpäivänä.

Kun siirryt pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyruiskeesta, ehkäisykapselista tai hormonia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS)

Aloita Zoely-tablettien käyttö, kun sinun olisi määrä saada seuraava ruiske tai sinä päivänä, jolloin ehkäisykapseli tai kohdunsisäinen ehkäisin poistetaan. Lisäksi sinun on käytettävä yhdynnässä lisäehkäisyä estemenetelmää seitsemänä ensimmäisenä Zoely-tablettien käyttöpäivänä.

Synnytyksen jälkeen

Voit aloittaa Zoely-tablettien käytön 21–28 päivää synnytyksen jälkeen. Jos aloitat tablettien käytön myöhemmin kuin päivänä 28, sinun on käytettävä lisäehkäisyä estemenetelmää (esimerkiksi kondomia) seitsemänä ensimmäisenä Zoely-tablettien käyttöpäivänä. Jos olet synnyttänyt ja olet harrastanut seksiä ennen Zoely-tablettien käytön aloittamista, sinun on ensin varmistettava, ette ole raskaana, tai odotettava seuraaviin kuukautisiin saakka.

Jos imetat ja haluat aloittaa Zoely-tablettien käytön synnytyksen jälkeen, katso kohta 2 "Raskaus ja imetys".

Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos et ole varma, milloin voit aloittaa tablettien käytön.

Keskenmenon tai abortin jälkeen

Noudata lääkärin antamia ohjeita.

Jos otat enemmän Zoely-tabletteja kuin sinun pitäisi

Zoely-tablettien yliannostuksen yhteydessä ei ole raportoitu vakavia haittoja. Usean tabletin ottaminen kerralla voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja verenvuotoa emättimestä. Jos olet ottanut liian monta Zoely-tablettia tai huomaat, että lapsi on ottanut niitä, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos unohdat ottaa Zoely-tabletin

Seuraava ohje koskee vain tilanteita, joissa on unohdettu ottaa **vaikuttavia aineita sisältävä valkoinen** tabletti.

- Jos tabletin ottaminen **myöhästyy alle 24 tuntia**, valmisteiden ehkäisyteho säilyy. Ota tabletti mahdollisimman pian ja ota sitten seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.
- Jos tabletin ottaminen **myöhästyy 24 tuntia tai enemmän**, valmisteiden ehkäisyteho voi heiketä. Mitä useamman tabletin unohdat, sitä suurempi on raskaaksi tulemisen riski. Raskaaksi tulemisen riski on erityisen suuri, jos unohdat ottaa vaikuttavia aineita sisältäviä **valkoisia** tabletteja läpipainoliuskan alku- tai loppupäästä. Noudata sen vuoksi alla olevia ohjeita.

Päivät 1–7, jolloin otat vaikuttavia aineita sisältäviä valkoisia tabletteja (ks. kuva ja kaavio)

Ota unohtunut vaikuttavia aineita sisältävä valkoinen tabletti mahdollisimman pian, vaikka joutuisitkin ottamaan kaksi tablettia samalla kerralla, ja jatka sitten tablettien ottamista tavanomaiseen aikaan.

Käytä kuitenkin lisäehkäisyä estemenetelmää (esimerkiksi kondomia), kunnes olet ottanut tabletteja ohjeiden mukaisesti yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Jos harrastit seksiä tabletin unohtamista edeltäneen viikon aikana, on mahdollista, että tulet raskaaksi tai olet raskaana. Ota tällöin yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Päivät 8–17, jolloin otat vaikuttavia aineita sisältäviä valkoisia tabletteja (ks. kuva ja kaavio)

Ota viimeinen unohtunut tabletti heti kun muistat (vaikka joutuisitkin ottamaan kaksi tablettia samalla kerralla) ja ota seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan. Jos olet ottanut tabletit ohjeiden mukaisesti 7 päivän ajan ennen unohtunutta tablettia, raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole vähentynyt eikä sinun tarvitse käyttää lisäehkäisyä. Jos kuitenkin unohdit enemmän kuin yhden tabletin, käytä lisäehkäisyä estemenetelmää, esim. kondomia, kunnes olet ottanut tabletteja ohjeiden mukaisesti yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Päivät 18–24, jolloin otat vaikuttavia aineita sisältäviä valkoisia tabletteja (ks. kuva ja kaavio)

Raskaaksi tulemisen riski on erityisen suuri, jos unohdat ottaa vaikuttavia aineita sisältäviä valkoisia tabletteja lähellä keltaisten lumetablettien tablettijaksoa. Tämä suurentunut riski voidaan välttää muuttamalla tablettien ottoaikataulua.

Tähän on seuraavat kaksi vaihtoehtoa. Sinun ei tarvitse käyttää lisäehkäisyä, jos olet ottanut tabletit ohjeiden mukaisesti 7 päivän ajan ennen tabletin unohtamista. Jos näin ei ole, noudata vaihtoehtoa 1 ja käytä lisäehkäisynä estemenetelmää (esimerkiksi kondomia), kunnes olet ottanut tabletteja ohjeiden mukaisesti yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Vaihtoehto 1:

Ota viimeinen unohtunut vaikuttavia aineita sisältävä valkoinen tabletti mahdollisimman pian, vaikka joutuisitkin ottamaan kaksi tablettia samalla kerralla, ja jatka sitten tablettien ottamista tavanomaiseen aikaan. Aloita uusi läpipainoliуска heti, kun olet ottanut kaikki vaikuttavia aineita sisältävät valkoiset tabletit **ja jätä keltaiset lumetabletit ottamatta**. Sinulle ei välttämättä tule kuukautisia ennen toisen läpipainoliuskan keltaisten tablettien tablettijaksoa, mutta sinulla saattaa esiintyä vähäistä tai kuukautisten kaltaista vuotoa vaikuttavia aineita sisältävien valkoisten tablettien ottamisen aikana.

Vaihtoehto 2:

Lopeta valkoisten vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien otto ja aloita keltaisten lumetablettien käyttö enintään 3 päivän ajaksi siten, että lumetablettien ja unohtettujen valkoisten vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien yhteismäärä on enintään 4. Keltaisten lumetablettien ottamisen jälkeen aloita suoraan seuraava läpipainoliуска.

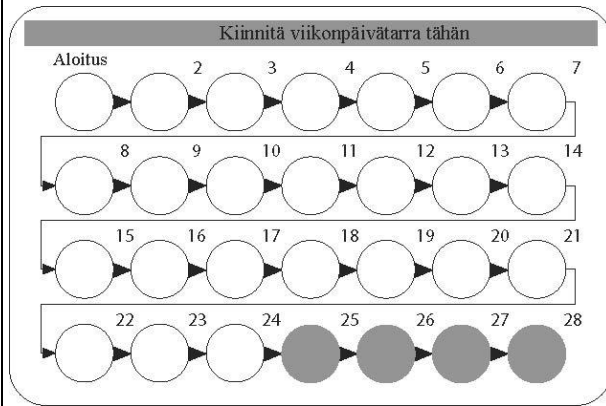
Jos et muista, kuinka monta vaikuttavia aineita sisältävää valkoista tablettia sinulta on jäänyt ottamatta, noudata vaihtoehtoa 1, käytä lisäehkäisynä estemenetelmää, esim. kondomia, kunnes olet ottanut tabletteja ohjeiden mukaisesti yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan ja ota yhteyttä lääkäriin (koska et välttämättä ole välttynyt raskaudelta).

Jos olet unohtanut ottaa vaikuttavia aineita sisältäviä valkoisia tabletteja eikä sinulle tule kuukautisia saman läpipainoliuskan keltaisten lumetablettien ottamisen aikana, saatat olla raskaana. Sinun täytyy ottaa yhteyttä lääkäriin ennen uuden läpipainoliuskan aloittamista.

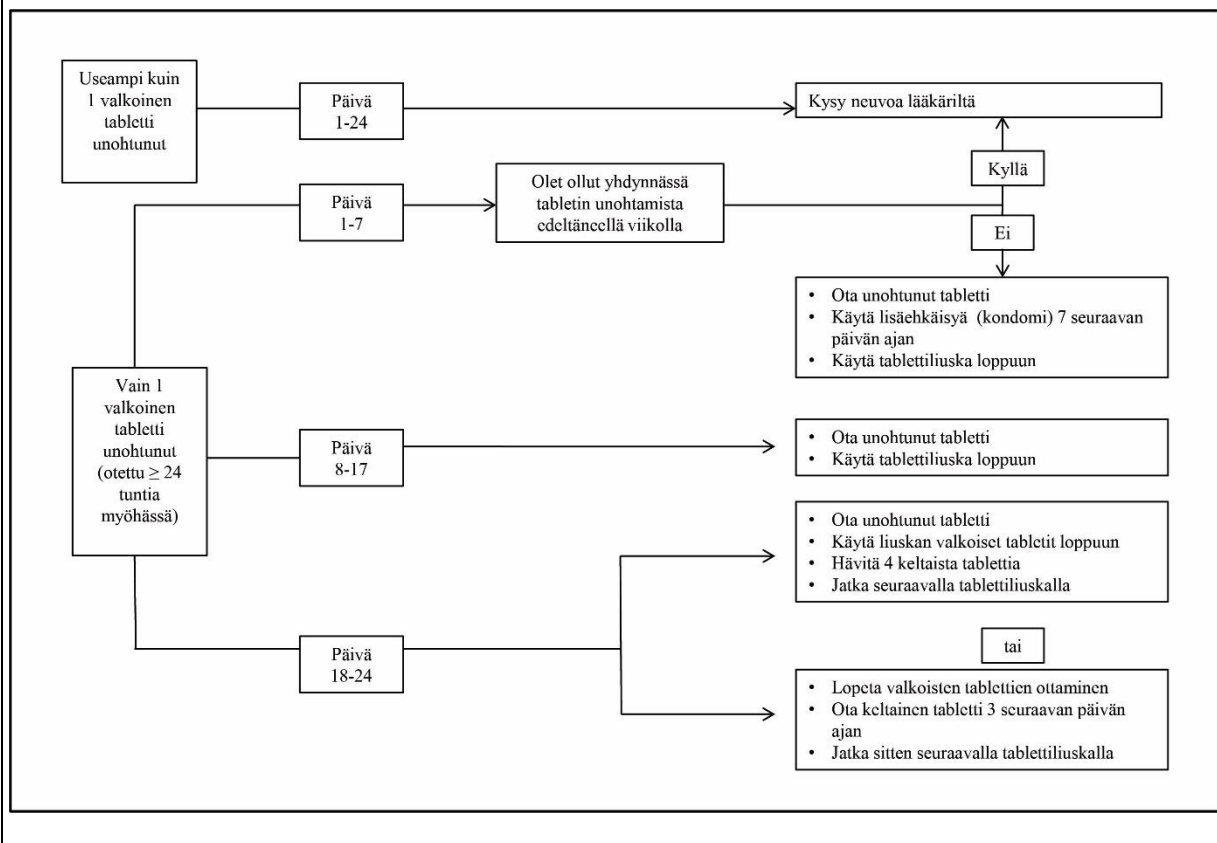
Seuraava ohje koskee vain tilanteita, joissa on unohdettu ottaa keltaisia lumetabletteja

Neljännän tablettirivin neljä viimeistä keltaista tablettia ovat lumetabletteja, jotka eivät sisällä vaikuttavia aineita. Jos unohdat ottaa jonkin näistä tableteista, se ei vaikuta Zoely-tablettien ehkäisytehoon. Hävitä unohtunut keltainen tabletti tai tabletit ja aloita tablettien ottaminen seuraavasta läpipainoliuskasta tavanomaiseen aikaan.

Kuva



Kaavio jos vaikuttavia aineita sisältävien valkoisten tablettien ottaminen myöhästyy 24 tuntia tai enemmän



Jos oksennat tai sinulla on vaikea ripuli

Jos oksennat 3-4 tunnin kuluessa vaikuttavia aineita sisältävän valkoisen tabletin ottamisesta, tai jos sinulla on vaikea ripuli, on olemassa riski, että Zoely-tablettien vaikuttavat aineet eivät ole ehkä ehtineet imeytyä elimistösi kokonaan. Tilanne on sama kuin vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin unohtaminen. Oksentelun tai ripulin jälkeen sinun on mahdollisimman pian otettava toinen vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti varalla olevasta läpipainoliuskasta. Jos mahdollista, ota se 24 tunnin kuluessa tabletin normaalista ottoajankohdasta. Ota seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan. Mikäli tämä ei ole mahdollista tai 24 tuntia tai enemmän on jo kulunut, noudata ohjeita kohdassa "Jos unohtat ottaa Zoely-tabletin". Jos sinulla on vaikea ripuli, ota yhteyttä lääkäriin. Keltaiset tabletit ovat lumetabletteja, jotka eivät sisällä vaikuttavaa ainetta. Jos oksennat tai sinulla on vaikea ripuli 3-4 tunnin kuluessa keltaisen lumetabletin ottamisesta, Zoely-valmisteeseen ehkäisyteho säilyy.

Jos haluat siirtää kuukautisiasi

Vaikka se ei olekaan suositeltavaa, voit siirtää kuukautisia jättämällä keltaiset lumetabletit ottamatta neljänneltä riviltä ja jatkamalla heti tablettien ottamista uudesta Zoely-läpipainoliuskasta. Sinulla voi esiintyä vähäistä tai kuukautisten kaltaista vuotoa tämän toisen läpipainoliuskan käytön aikana. Kun haluat kuukautisten alkavan toisen läpipainoliuskan käytön aikana, lopeta vaikuttavia aineita sisältävien valkoisten tablettien ottaminen ja aloita keltaisten lumetablettien ottaminen. Ota tästä toisesta läpipainoliuskasta kaikki tabletit, myös 4 keltaista lumetablettia, ja aloita sitten seuraava (kolmas) läpipainoliuska. **Jos olet epävarma, miten toimia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.**

Jos haluat muuttaa kuukautistesi alkamispäivää

Jos käytät tabletteja ohjeiden mukaisesti, kuukautisiasi alkavat lumetablettien ottamisen aikana. Jos haluat muuttaa kuukautisten alkamispäivää, voit lyhentää lujeksoa eli keltaisten lumetablettien käyttöjaksoa mutta et koskaan pidennä sitä (4 lumetablettia on aina enimmäismäärä). Jos aloit keltaisten lumetablettien ottamisen esimerkiksi perjantaina ja haluat siirtää sen tiistaiksi (3 päivää aikaisemmaksi), aloita uusi läpipainoliuska kolme päivää tavanomaista aikaisemmin. Sinulle ei välttämättä tule vuotoa keltaisten lumetablettien lyhennetyin käyttöjakson aikana. Sinulla voi kuitenkin esiintyä vähäistä tai kuukautisten kaltaista vuotoa seuraavan läpipainoliuskan vaikuttavia aineita sisältävien valkoisten tablettien ottamisen aikana.

Jos olet epävarma, miten toimia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos sinulla esiintyy odottamatonta vuotoa

Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä voi ensimmäisten kuukausien aikana esiintyä epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelua tai läpäisyvuotoa) kuukautisten välillä. Kuukautissuojien käyttö voi olla tarpeen, mutta jatka tablettien käyttöä normaalisti. Epäsäännölliset vuodot loppuvat yleensä, kun elimistö on tottunut ehkäisytabletteihin (tavallisesti noin 3 kuukaudessa). Jos epäsäännölliset vuodot jatkuvat, muuttuvat runsaiksi tai alkavat uudelleen, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos yhdet tai useammat kuukautiset jäävät tulematta

Zoely-tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että säännölliset, päivän 24 jälkeen esiintyvät kuukautiset voivat joskus jäädä tulematta.

- Jos olet ottanut kaikki tabletit ohjeiden mukaisesti eikä sinulla ole ollut oksentelua tai voimakasta ripulia etkä ole käyttänyt muita lääkkeitä, on hyvin epätodennäköistä, että olisit raskaana. Jatka Zoely-tablettien ottamista normaalisti. Ks. myös kohta 3 "Jos oksennat tai sinulla on vaikea ripuli" tai kohta 2 "Muut lääkevalmisteet ja Zoely".
- Jos **et** ole ottanut kaikkia tabletteja ohjeiden mukaisesti tai jos kahdet peräkkäiset kuukautiset jäävät tulematta, saatat olla raskaana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Älä aloita uutta Zoely-läpipainoliuskaa ennen kuin lääkäri on varmistanut, ettet ole raskaana.

Jos lopetat Zoely-valmisteen käytön

Voit lopettaa Zoely-tablettien käytön milloin tahansa. Jos et halua tulla raskaaksi, kysy lääkäriltä muista ehkäisymenetelmistä.

Jos lopetat tablettien käytön siksi, että haluat tulla raskaaksi, on parasta odottaa ensimmäisten luonnollisten kuukautisten tuloa ennen kuin yrität tulla raskaaksi. Tämä helpottaa synnytyksen ajankohdan määrittämistä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, jos sinulle ilmenee haittavaikutuksia, varsinkin jos ne ovat voimakkaita tai jatkuvia, tai jos terveydentilassasi tapahtuu muutoksia, joiden arvelet voivan liittyä Zoely-tablettien käyttöön.

Kaikilla hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on suurentunut laskimoveritulppien (laskimoverisuonitukosten) tai valtimoveritulppien (valtimoverisuonitukosten)

riski. Katso lisätietoja hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöön liittyvistä erilaisista riskeistä kohdasta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zoely-valmistetta”.

Zoely-tablettien käyttöön on liittynyt seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- akne
- muutokset kuukautisissa (esim. poisjääminen tai epäsäännöllisyys)

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- sukupuolisen kiinnostuksen väheneminen, masennus/alakuloisuus, mielialan vaihtelu
- päänsärky tai migreeni
- pahoinvointi
- runsaat kuukautiset, kipu rinnoissa, lantiokipu
- painon nousu

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- ruokahalun lisääntyminen, nesteen kertyminen elimistöön (turvotus)
- kuumat aallot
- vatsan turpoaminen
- hikoilun lisääntyminen, hiustenlähtö, kutina, ihon kuivuminen, rasvainen iho
- painavuuden tunne raajoissa
- säännölliset, mutta niukat kuukautiset, rintojen suureneminen, kyhmy rinnassa, maidoneritys ilman raskautta, kuukautisia edeltävä oireyhtymä (PMS), yhdyntäkivut, emättimen tai ulkosynnyttimen kuivuus, kohdun kouristelu
- ärtyisyys
- maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- haitalliset veritulpat laskimossa tai valtimossa, esimerkiksi:
 - jalassa tai jalkaterässä (eli syvä laskimotukos)
 - keuhkossa (eli keuhkoembolia)
 - sydänkohtaus
 - aivohalvaukset
 - pienet, väliaikaiset aivohalvauksen kaltaiset oireet, joita kutsutaan ohimeneväksi aivoverenkiertohäiriöksi (TIA-kohtaukseksi)
 - veritulpat maksassa, mahassa/suolistossa, munuaisissa tai silmässä.

Veritulpan kehittymisen riski voi olla suurempi, jos sinulla on jokin muu tila, joka suurentaa tätä riskiä (ks. kohdasta 2 lisätietoja veritulpan oireista ja tiloista, jotka suurentavat veritulppariskiä).

- ruokahalun heikkeneminen
- sukupuolisen kiinnostuksen lisääntyminen
- keskittymiskyvyn häiriöt
- silmien kuivuminen, piilolinssien sietokyvyttömyys
- suun kuivuminen
- kullanuskeat pigmenttiläiskät useimmiten kasvoissa, runsas karvankasvu
- emättimen haju, epämiellyttävä tunne emättimessä tai ulkosynnyttimissä
- nälkä
- sappirakon sairaus

Zoely-valmisteen käyttäjillä on raportoitu allergisia (yliherkkyys) reaktioita, mutta saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin.

Lisätietoja mahdollisista kuukautiskiertymään vaikuttavista haittavaikutuksista (esim. poisjääminen tai epäsäännöllisyys) Zoely-tablettien käytön yhteydessä on kuvattu kohdassa 3 ”Milloin ja miten tabletit otetaan”, ”Jos sinulla esiintyy odottamatonta vuotoa” ja ”Jos yhdet tai useammat kuukautiset jäävät tulematta”.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zoely-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainoliuskassa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tarpeettomia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (mukaan lukien Zoely-tabletit) ei pidä heittää viemäriin eikä kunnalliseen jätevesijärjestelmään. Tabletin hormonaalisilla vaikuttavilla aineilla voi olla haitallisia vaikutuksia, jos ne pääsevät vesistöön. Palauta ne apteekkiin tai hävitä jollain muulla turvallisella tavalla paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zoely sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat: nomegestroliasetaatti ja estradioli
Vaikuttavia aineita sisältävät valkoiset kalvopäällysteiset tabletit: yksi tabletti sisältää 2,5 mg nomegestroliasetaattia ja 1,5 mg estradiolia (hemihydraattina).
Keltaiset kalvopäällysteiset lumetabletit: tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.
- Muut aineet ovat :
Tabletin ydin (vaikuttavia aineita sisältävät valkoiset kalvopäällysteiset tabletit ja keltaiset kalvopäällysteiset lumetabletit):
laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Zoely sisältää laktoosia”); mikrokiteinen selluloosa (E 460); krospovidoni (E 1201); talkki (E 553b); magnesiumstearaatti (E 572) ja kolloidinen, vedetön piidioksidi
Tabletin päällyste (vaikuttavia aineita sisältävät valkoiset kalvopäällysteiset tabletit):
poly(vinyylialkoholi) (E 1203), titaanidioksidi (E 171), makrogoli 3350 ja talkki (E 553b)
Tabletin päällyste (keltaiset kalvopäällysteiset lumetabletit):
poly(vinyylialkoholi) (E 1203), titaanidioksidi (E 171), makrogoli 3350, talkki (E 553b), keltainen rautaoksidi (E 172) ja musta rautaoksidi (E 172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia ja pyöreitä. Tablettien kummallakin puolella on merkintä ”ne”.

Kalvopäällysteiset lumetabletit ovat keltaisia ja pyöreitä. Tablettien kummallakin puolella on merkintä ”p”.

Zoely-tabletteja on saatavana 28 kalvopäällysteisen tabletin läpipainoliuskassa (24 vaikuttavaa ainetta sisältävää kalvopäällysteistä tablettia ja 4 keltaista kalvopäällysteistä lumetablettia) sisältävinä pakkauksina. Pakkauskoot: 28, 84, 168 ja 364 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanti

Valmistaja

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Alankomaat

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Sekä nomegestroliasetaatti (NOMAC) että kloorimadinoniasetaatti (CMA) ovat progestiini johdannaisia, joilla on antigonadotrooppisia vaikutuksia. Kummallakin progestiinilla on lisäksi antiestrogenista mutta myös antiandrogeenista vaikutusta. Niiden antiandrogeenisen vaikutuksen on osoitettu olevan 30 prosenttia (CMA) ja 90 prosenttia (NOMAC) syproteroniasetaatista, joka asetettiin antiandrogeenisen progestiinin viitearvoksi, koska sen antiandrogeeninen vaikutus kastroiduissa, androgeenilla hoidetuissa rotissa oli 100 prosenttia (Kuhl 2005).

Nomegestroliasetaatin ja kloorimadinoniasetaatin hyväksytyt käyttöaiheet yksilälääkehoitona tai estradioliin tai etinyyliestradioliin yhdistettynä vaihtelevat eri vahvuuksien ja eri maiden välillä. Kaiken kaikkiaan ne ovat käyttöaiheisia gynekologisiin häiriöihin ja kuukautishäiriöihin, hormonikorvaushoiton ja pienempinä annoksina hormonaaliseen ehkäisyyn.

Meningeooma eli aivokalvokasvain on harvinainen aivokasvain, joka muodostuu aivokalvoissa. Vaikka useimmat meningeoomat ovat hyvänlaatuisia kasvaimia, niiden kallon sisäinen sijainti voi aiheuttaa vakavia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia seurauksia. Meningeooman kehittyminen on naisilla noin kaksi kertaa todennäköisempää kuin miehillä, mikä viittaa siihen, että sukupuolihormoneilla on jokin merkitys fysiopatologiassa.

Meningeooman riski nomegestroliasetaatin käytön yhteydessä on ollut tiedossa vuodesta 2018 lähtien. Tästä riskistä keskusteltiin silloin PSUSA-arvioinnissa (PSUSA/00002181/201801), joka koski nomegestrolia sisältäviä yksilälääkevalmisteita, ja se lisättiin valmistetietoihin. Samanaikaisesti joissakin julkaisuissa kerrottiin tapausilmoituksista, joissa meningeooma pieneni nomegestrolin käytön lopettamisen jälkeen. Ne viittaavat lääkkeen hormoni-/progestiini vaikutukseen näiden kasvainten kasvussa. Lisäksi riskistä keskusteltiin PSUSA:n tekemän arvioinnin aikana, kun nomegestrolia annettiin yhdessä estradiolin kanssa (PSUSA/00002182/201801). Tämän perusteella valmistetietoihin tehtiin muutoksia, joiden mukaan meningeoomien tiivis seuranta hormonikorvaushoidossa on suositeltavaa. Zoelyn valmistetietoja muutettiin tätä riskiä vastaaviksi.

Kloorimadinoniasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden osalta havaittiin, että meningeoomien tapausilmoitukset lisääntyivät Ranskassa vuonna 2019. Kansallisella tasolla toteutettiin lisätoimenpiteitä riskien pienentämiseksi: muun muassa kaikkien 5 mg ja 10 mg kloorimadinonia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin tehtiin muutoksia meningeooman riskin vuoksi.

Ranskalainen ryhmä EPI-PHARE (Nguyen ym. 2021) on tehnyt kaksi farmakoepidemiologista tutkimusta, joiden tavoitteena on selvittää sekä kloorimadinoniasetaatin että nomegestroliasetaatin ja meningeoomariskin välistä yhteyttä. Tutkimusten pohjana ovat SNDS:n (Système national des données de santé, Ranskan kansallinen terveystietojärjestelmä) tiedot. Tulokset viittaavat meningeooman suurentuneeseen riskiin riippuen annoksesta ja nomegestroliasetaatilla tai kloorimadinoniasetaatilla annettavan hoidon kestosta.

Siksi Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) käynnisti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 22. syyskuuta 2021. Se pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta nomegestroliasetaattia sisältävien valmisteiden ja kloorimadinoniasetaattia sisältävien valmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea antoi 7. heinäkuuta 2022 suosituksen, jonka ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea käsittelee direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisestä arvioinnista

Kloorimadinoniasetaatin tai nomegestroliasetaatin tehoa myös yhdessä etinyyliestradiolin tai estradiolin kanssa niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa on arvioitu myyntiluvan myöntämisen aikaan keskitetyssä ja kansallisessa myyntilupamenettelyssä, ja teho katsotaan vahvistetuksi.

Nguyenin ym. äskettäin tekemät kaksi kohorttitutkimusta (2021), joiden tarkoituksena oli arvioida CMA:n tai NOMAC:n pitkittyneen käytön todellista vaikutusta naisten meningeoomariskiäin täydentävät nykyistä tietämystä selkeillä, jäsennellyillä ja pitkäaikaisilla tiedoilla, jotka perustuvat SNDS:n (Système National des Données de Santé) hallinnollisiin terveystietoihin. Nämä tiedot kattavat noin 99 prosenttia Ranskan väestöstä. Tulokset osoittivat, että kallonsisäisen meningeooman riski on kasvanut CMA:lle tai NOMAC:lle altistumisen jälkeen, kun kumulatiivinen annos on suuri ja altistuksen kesto pitempi. Riski voi myös pienentyä CMA:n tai NOMAC:n käytön lopettamisen jälkeen. Yhteyden vahvuus, voimakkaat annosriippuvaiset vaikutukset ja riskin pieneneminen, joka on havaittu vähintään yhden vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen, tukevat yhteyttä CMA/NOMAC-altistuksen ja meningeooman suurentuneen riskin välillä.

Markkinoille tulon jälkeisten tapausten analyysi viittaa myös meningeooman suurentuneeseen riskiin suuriannoksisten valmisteiden (CMA 5–10 mg ja NOMAC 3,75–5 mg) pitkäaikaisessa käytössä eri käyttöaiheisiin. CMA:n osalta useimmat ilmoitetut tapaukset viittaavat valmisteen käyttöön endometriosisin käyttöaiheessa. NOMAC:n osalta eniten tapauksia on ilmoitettu myyntiluvasta poikkeavan käytön (ehkäisy ja endometriosisi) yhteydessä, ja seuraavaksi eniten kohdun leiomyooman ja runsaan kuukautisvuodon hyväksytyssä hoidossa.

Lisäksi EudraVigilancen (EV) analyysi ilmoitetuista meningeoomatapauksista, joihin liittyi CMA:ta tai NOMAC:tä sisältäviä lääkevalmisteita, löysi 359 tapausilmoitusta CMA:ta sisältävistä valmisteista ja 461 tapausilmoitusta NOMAC:tä sisältävistä valmisteista. Lähes kaikki ilmoitukset koskivat naisia, joista suurin osa oli 40–60-vuotiaita. Tapausilmoitukset olivat pääasiassa peräisin Ranskasta, missä ne lisääntyivät jyrkästi vuonna 2019. Pieniannoksista NOMAC-yhdistelmävalmisteista, kuten Zoelysta, saatiin vain muutamia tapausilmoituksia.

Valmisteet, jotka sisältävät pienen annoksen CMA:ta (1–2 mg) tai pienen annoksen NOMAC:tä (2,5 mg)

Meningeooman riski CMA:n tai NOMAC:n käytön yhteydessä on tunnistettu aiemmin, ja tällä hetkellä se näkyy valmistetiedoissa seuraavasti:

- Pieniannoksiset CMA-yksilälääkevalmisteet: vasta-aiheista meningeoomapotilaille tai aiemmin meningeooman sairastaneille potilaille.
- Pieniannoksiset NOMAC-yhdistelmävalmisteet: vasta-aiheista meningeoomapotilaille tai aiemmin meningeooman sairastaneille potilaille ja varoitus meningeooman riskistä.

Arvioinnin yhteydessä ei voitu havaita suurentunutta riskiä, joka liittyisi erityisesti pieniannoksisten valmisteiden käyttöön, mutta on huomattava, että on tilanteita, joissa potilaat saattavat altistua pieniannoksille valmisteille pitkäksi ajaksi. Sen vuoksi meningeooman riskiä, joka liittyy pieniannoksisiin valmisteisiin, pidetään mahdollisesti merkittävänä riskinä. Koska riski suurenee kumulatiivisen annoksen suurentuessa, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tätä riskiä koskeva varoitus on otettava huomioon pieniannoksisten CMA-valmisteiden (1–2 mg) tai NOMAC-valmisteiden (2,5 mg) valmistetiedoissa ja että näiden valmisteiden käytön on oltava vasta-aiheista potilaille, joilla on tai on ollut meningeooma. On huomattava, että joidenkin valmisteiden, kuten Zoelyn, osalta vasta-aihe ja varoitus meningeooman riskistä mainittiin jo aiemmin valmistetiedoissa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea kuitenkin suositteli, että aiemmin hyväksytyyn sanamuotoon tehdään lisää muutoksia, jotta se vastaa nykyistä tietoa ja on yhdenmukainen luokan kanssa. Lisäksi pieniannoksisten CMA- tai NOMAC-valmisteiden osalta on toteutettava meningeoomatapauksen kohdennettu seurantakysely (jos sitä ei ole vielä tehty). Näin

varmistetaan ilmoitusten laadukkuus ja helpotetaan syy-yhteyden arviointia tulevaisuudessa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea hyväksyi tämän kohdennetun seurantakyselyn keskeiset osat.

Suuriannoksiset CMA-valmisteet (5–10 mg) tai suuriannoksiset NOMAC-valmisteet (3,75–5 mg)

Vaikka meningeoomasta on ilmoitettu vain harvinaisena tapahtumana CMA:ta sisältävien valmisteiden yhteydessä, meningeooman ja suuriannoksista CMA:ta tai suuriannoksista NOMAC-valmistetta sisältävien valmisteiden välinen syy-seuraussuhde katsotaan osoitetuksi. Tämän perusteella katsotaan, että suuria annoksia sisältävien hoitovaihtoehtojen riski-hyötysuhde on rajattava tilanteisiin, joissa muut hoitotoimet katsotaan epätarkoituksenmukaisiksi, ja hoito on rajoitettava pienimpään tehokkaaseen annokseen ja lyhyimpään mahdolliseen keston. Lisäksi valmistetietoihin on lisättävä vasta-aihe meningeoomaa sairastaville tai sairastaneille, sekä varoitus siitä, että meningeooman oireita on seurattava ja että hoito on lopetettava, jos potilaalla diagnosoidaan meningeooma. Lisäksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suositteli, että Nguyenin ym. tekemien kahden epidemiologisen tutkimuksen tulosten olisi käytävä ilmi valmistetiedoista.

Tämän arvioinnin aikana lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea harkitsi tarvetta suositella potilaiden magneettikuvausseurantaa ennen CMA- tai NOMAC-hoitoa ja säännöllisesti sen aikana. Kun kuitenkin otetaan huomioon yksittäisiin potilaisiin kohdistuva rasite ja se, että yhden meningeoomatapauksen diagnosoimiseksi on tehtävä hyvin suuri määrä oireettomien potilaiden magneettikuvauksia meningeooman vähäisen ilmaantuvuuden vuoksi CMA/NOMAC:n käytön yhteydessä, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tämä toimenpide ei ole oikeasuhteinen.

Nguyenin ym. tekemien tutkimusten tulosten perusteella terveydenhuollon ammattilaisia on muistutettava heille lähetettävällä suoralla tiedotteella, jossa kerrotaan kaikkien valmisteiden meningeoomariskin varoituksesta ja vasta-aiheista, ja heille on tiedotettava uusista rajoituksista, jotka koskevat suuren CMA- tai NOMAC-annoksen sisältävien valmisteiden käyttöä. Kunkin jäsenvaltion myyntiluvan haltijoiden on lähetettävä tiedote yhdessä terveydenhuollon ammattilaisille. Tämä tiedote on jaettava endokrinologeille, gynekologeille, yleislääkäreille, tieteellisille yhdistyksille ja kaikille muille merkityksellisille kohderyhmille, jotka on määriteltävä tarkemmin kansallisella tasolla.

Lopuksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tarvitaan lisää lääketurvatoimia, jotta voidaan arvioida ehdotettujen riskinvähennystoimien tehokkuus. Se katsoi, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden on analysoitava, miten valmisteita määrätään ja niitä määräävien lääkärien tietoisuutta riskeistä sekä arvioitava uusien riskinvähennystoimien tehokkuutta tulevissa määräaikaisissa turvallisuuskatsauksissa kunkin vaikuttavan aineen osalta.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti kaikkia kloorimadinoniasetaattia sisältäviä valmisteita ja nomegestroliasetaattia sisältäviä valmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot joko yksinään tai yhdessä käytettyjen, kloorimadinoniasetaattia tai nomegestroliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden käytön aikaisesta tai sen jälkeisestä meningeooman riskistä, erityisesti epidemiologiset tutkimukset, mukaan lukien Ranskan sairausvakuutuslaitoksen (CNAM) tekemät

tutkimukset, sekä markkinoille tulon jälkeiset tapausilmoitukset ja myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot.

- PRAC päätteli näiden tietojen perusteella, että kloorimadinoniasetaattia tai nomegestroliasetaattia sisältävillä valmisteilla annetun hoidon aiheuttama meningeooman absoluuttinen riski on edelleen pieni. Riski kuitenkin kasvaa, kun kumulatiiviset annokset suurenevat ja kloorimadinoni- tai nomegestroliasetaattihoidon kesto pitenee. PRAC totesi myös, että meningeooman riski voi pienentyä hoidon lopettamisen jälkeen.
- Siksi PRAC suositteli, että hoito suurilla annoksilla kloorimadinoniasetaattia (5–10 mg) tai nomegestroliasetaattia (3,75–5 mg) sisältävillä valmisteilla rajoitetaan tilanteisiin, joissa vaihtoehtoisia hoitoja tai toimenpiteitä ei pidetä tarkoituksenmukaisena. Hoito on rajoitettava pienimpään tehokkaaseen annokseen ja sen keston on oltava lyhin mahdollinen. Lisäksi komitea suositteli, että nämä suuriannoksiset valmisteet ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on tai on ollut meningeooma.
- PRAC totesi myös, että vaikka meningeooman suurentunutta riskiä ei ollut erityisesti todettu käytettäessä pieniannoksisia kloorimadinoniasetaattia tai nomegestroliasetaattia sisältäviä lääkevalmisteita joko yksinään tai yhdessä, on huomattava, että joissakin tilanteissa potilaat saattavat altistua pieniannoksille valmisteille pitkäksi ajaksi. Koska riski suurenee kloorimadinoniasetaatin tai nomegestroliasetaatin kumulatiivisten annosten suurentuessa, komitea suositteli, että myös pieniannoksisten kloorimadinoniasetaattia (1–2 mg) tai nomegestroliasetaattia (2,5 mg) sisältävien valmisteiden käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on tai on ollut meningeooma.
- Komitea suositteli, että kloorimadinoniasetaattia sisältävien valmisteiden ja nomegestroliasetaattia sisältävien valmisteiden valmistetiedot päivitetään vastaamaan nykytietoa meningeooman riskistä.
- Komitea suositteli, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden on arvioitava näiden uusien käyttöön otettujen riskinvähennystoimien tehokkuus tulevissa määräaikaisissa turvallisuuskatsauksissa kyseisten vaikuttavien aineiden osalta.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että kloorimadinoniasetaattia sisältävien valmisteiden ja nomegestroliasetaattia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Terveydenhuollon ammattilaisille lähetetään tiedote, jossa kerrotaan edellä mainituista suosituksista.

Näin ollen komitea suosittelee, että kloorimadinoniasetaattia sisältävien valmisteiden ja nomegestroliasetaattia sisältävien valmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että nomegestrolia sisältävien lääkevalmisteiden ja kloorimadinonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset ja edellä kuvattu ehtoja noudatetaan.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että nomegestrolia sisältävien lääkevalmisteiden ja kloorimadinonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.