

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hvite aktive tablett inneholder 2,5 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg østradiol (som hemihydrat).
Hver gule placebotablett inneholder ikke virkestoffer.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver hvite aktive tablett inneholder 57,7 mg laktosemonohydrat.

Hver gule placebotablett inneholder 61,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Den aktive tablett er hvit, rund og merket med «ne» på begge sider.

Placebotablett er gul, rund og merket med «p» på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Oral antikonsepsjon

Beslutningen om å forskrive Zoely bør ta hensyn til den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, særlig de for venøs tromboembolisme (VTE), og hvordan risikoen for VTE med Zoely kan sammenlignes med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Én tablett skal tas daglig i 28 påfølgende dager. Hver pakke starter med 24 hvite aktive tabletter, etterfulgt av 4 gule placebotabletter. En ny pakning påbegynnes umiddelbart etter at man er ferdig med den foregående pakningen, uten pause i det daglige tablettinntaket og uavhengig av nærvær eller fravær av bortfallsblødning. Bortfallsblødning starter vanligvis på dag 2-3 etter inntak av den siste hvite tablett og er nødvendigvis ikke avsluttet før den neste pakningen påbegynnes. Se «Sykluskontroll» under pkt. 4.4.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ikke data ved nedsatt nyrefunksjon, men det er usannsynlig at nedsatt nyrefunksjon påvirker eliminasjon av nomegestrolacetat og østradiol.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen kliniske studier har vært utført hos pasienter med leversvikt. Siden metabolismen av steroidhormoner kan være svekket hos pasienter med alvorlig leversykdom, er bruk av Zoely ikke indisert hos disse kvinnene så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått hos ungdommer under 18 år. Det finnes ingen relevant bruk av Zoely hos barn og premenstruelle ungdommer.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Hvordan Zoely skal tas

Tablettene må tas hver dag til omtrent samme tid uten hensyn til måltider. Tablettene bør inntas med litt væske etter behov, og i den rekkefølgen som fremgår av blisterpakningen. Klistremerker der de 7 ukedagene er markert følger med. Kvinnen skal velge det klistremerket som starter med den dagen hun begynner å ta tablettene, og feste dette på blisterpakningen.

Hvordan man skal begynne med Zoely

Ingen forutgående bruk av hormonell prevensjon (i løpet av den siste måneden)

Tablettinntaket må begynne på dag 1 i kvinnens menstruasjonssyklus (dvs. menstruasjonsblødningens første dag). Ved å gjøre det slik, er det ikke nødvendig med tilleggsprevensjon.

Bytte fra kombinert hormonell prevensjon (kombinasjonspiller, vaginalring eller plaster).

Kvinnen bør helst begynne med Zoely dagen etter den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholder virkestoffene) fra den tidligere p-pillen, men senest dagen etter den vanlige tablettfrie pausen eller den siste placebotablett fra den tidligere p-pillen. Dersom vaginalring eller plaster har vært brukt, bør kvinnen helst begynne å bruke Zoely den dagen disse fjernes eller senest den dagen en ny ring eller et nytt plaster skal tas i bruk.

Bytte fra en metode med kun progestogen (minipille, implantat, injeksjon) eller fra en hormonspiral

Kvinnen kan bytte når som helst fra minipillen og Zoely skal påbegynnes dagen etter. Et implantat eller en spiral kan tas ut når som helst, og Zoely skal påbegynnes dagen etter at disse er fjernet. Ved bytte fra et injeksjonspreparat kan Zoely påbegynnes den dagen den neste injeksjonen skulle vært gitt. I alle disse tilfellene bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon inntil hun har fullført uavbrutt inntak av hvite aktive tabletter i 7 dager.

Etter abort i første trimester

Kvinnen kan begynne tablettinntaket umiddelbart. Ved å gjøre det slik, er det ikke nødvendig med tilleggsprevensjon.

Etter fødsel eller abort i annet trimester

Kvinnen bør rådes til å begynne tablettinntaket mellom dag 21 og 28 etter fødsel eller abort i annet trimester. Hvis hun begynner senere, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene med uavbrutt inntak av hvite aktive tabletter. Men hvis samleie allerede har funnet sted, skal graviditet utelukkes eller kvinnen må vente til sin første menstruasjon før hun faktisk begynner å bruke p-pillen.

For kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

Håndtering av glemte tabletter

Det følgende rådet gjelder bare for glemte hvite aktive tabletter:

Dersom kvinnen tar en aktiv tablett mindre enn 24 timer for sent, er den preventive beskyttelsen ikke redusert. Kvinnen skal ta tablettene så snart hun husker det og skal ta de påfølgende tablettene til vanlig tid.

Dersom kvinnen er 24 timer eller mer for sent ute med å ta en aktiv tablett, kan den preventive beskyttelsen være redusert. Følgende to grunnregler kan være retningsgivende for håndtering av glemte tabletter:

- 7 dagers uavbrutt inntak av hvite aktive tabletter er nødvendig for å oppnå adekvat undertrykking av hypotalamus-hypofyse-ovarieaksen.
- Desto flere hvite aktive tabletter som er glemt og jo nærmere de glemte tablettene er de 4 gule placebotablettene, desto høyere er risikoen for en graviditet.

Dag 1-7

Kvinnen skal ta den sist glemte hvite tablett så snart hun husker det, selv om det innebærer at hun tar to tabletter samtidig. Hun fortsetter deretter med å ta tabletter til vanlig tid. En barrieremetode som kondom skal brukes inntil hun har gjennomført 7 dagers uavbrutt inntak av hvite tabletter. Dersom samleie har funnet sted i de foregående 7 dagene, bør muligheten for graviditet overveies.

Dag 8-17

Kvinnen skal ta den sist glemte hvite tablett så snart hun husker det, selv om dette innebærer at hun tar to tabletter samtidig. Hun fortsetter så med å ta tabletter til vanlig tid. Under forutsetning av at kvinnen har tatt tablettene på riktig måte i de 7 dagene forut for den første glemte tablett, er det ikke nødvendig å bruke ekstra prevensjon. Dersom hun har glemt mer enn 1 tablett, skal kvinnen allikevel rådes til å ta ekstra forholdsregler inntil hun har gjennomført 7 dagers uavbrutt inntak av hvite tabletter.

Dag 18-24

Faren for redusert pålitelighet er overhengende på grunn av den kommende perioden med gule placebotabletter. Ved å justere det planlagte tablettinntaket kan man allikevel unngå nedsatt beskyttelse mot graviditet. Ved å holde seg til ett av de følgende to alternativer, er det derfor ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon under forutsetning av at kvinnen har tatt alle tablettene på riktig måte i de 7 dagene forut for den første glemte tablett. Dersom dette ikke er tilfelle, må kvinnen rådes til å følge det første av disse to alternativene og å bruke ekstra beskyttelse de neste 7 dagene også.

1. Kvinnen skal ta den sist glemte tablett så snart hun husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Hun fortsetter deretter å ta tablettene til vanlig tid til de aktive tablettene er brukt opp. De 4 placebotablettene fra den siste raden må kastes. Den neste pakningen må påbegynnes straks. Det er ikke sannsynlig at kvinnen vil få noen bortfallsblødning før alle de aktive tablettene i den neste pakningen er tatt, men hun kan få spotting eller gjennombruddsblødning mens hun tar «aktive» tabletter.
2. Kvinnen kan også rådes til å avslutte inntaket av aktive tabletter fra den nåværende pakningen. Hun skal deretter ta placebotabletter fra den siste raden i maksimum 3 dager, slik at det totale antall placebo pluss glemte hvite tabletter ikke er mer enn 4, og deretter fortsette med den neste blisterpakningen.

Dersom kvinnen har glemt tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning i perioden med placebotabletter, bør muligheten for graviditet tas i betraktning.

Vennligst legg merke til: Dersom kvinnen ikke er sikker på antall eller farge på glemte tabletter og hvilket råd som skal følges, skal en barrieremetode brukes inntil hun har gjennomført 7 dagers uavbrutt inntak av hvite aktive tabletter.

Følgende råd gjelder bare uteglemte gule placebotabletter:

Preventiv beskyttelse er ikke redusert. De gule tablettene fra den siste (4de) raden i blisterpakningen kan ignoreres. De glemte tablettene bør imidlertid kastes for å unngå utilsiktet forlengelse av placebotablettfasen.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré), kan absorpsjon av virkestoffene være ufullstendig, og ekstra preventive forholdsregler bør tas. Dersom oppkast forekommer innen 3-4 timer etter inntak av en hvit tablett, bør tablettene anses som glemt og en ny

tablett skal tas så snart som mulig. Den nye tablett skal om mulig tas innen 24 timer fra det vanlige tidspunktet for tablettinntak. Neste tablett skal så tas til vanlig tid. Dersom det har gått 24 timer eller mer siden siste tablettinntak, gjelder rådet som er gitt for glemte tabletter i pkt. 4.2 («Håndtering av glemte tabletter»). Dersom kvinnen ikke ønsker å endre den normale planen for inntak av tabletter, må hun ta den (de) ekstra hvit(e) tablett(ene) fra en annen pakke.

Hvordan endre eller utsette en menstruasjon

For å utsette en menstruasjon skal kvinnen fortsette med en ny blisterpakning av Zoely uten å ta de gule placebotablettene fra den nåværende pakken. Utsettelsen kan fortsette så lenge det er ønskelig inntil det er slutt på de hvite, aktive tablettene i den neste pakken. Vanlig inntak av Zoely fortsetter så etter at de gule placebotablettene fra den neste pakken er tatt. Under utsettelsen kan kvinnen oppleve gjennombruddsblødning eller spotting.

For å endre menstruasjonene til en annen ukedag enn kvinnen er vant til med sitt nåværende regime, kan hun rådes til å forkorte den kommende gule placebotablettfasen med maksimum 4 dager. Jo kortere pause, jo høyere er risikoen for at hun ikke får bortfallsblødning og kan oppleve gjennombruddsblødning og spotting i løpet av den etterfølgende pakken (akkurat som ved utsettelse av menstruasjonen).

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler må ikke brukes ved følgende tilstander. Skulle noen av tilstandene opptre for første gang under bruk av Zoely, bør legemidlet seponeres umiddelbart.

- Tilstedeværelse eller risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
 - Venøs tromboembolisme – nåværende VTE (på antikoagulantia) eller tidligere VTE (f.eks. dyp venetrombose [DVT] eller lungeemboli (pulmonary embolism) [PE]).
 - Kjent arvelig eller ervervet predisposisjon for venøs tromboembolisme, slik som aktivert protein C (APC)-resistens (inkludert Faktor V Leiden), mangel på antitrombin III, mangel på protein C, mangel på protein S.
 - Større kirurgisk inngrep med forlenget immobilisering (se pkt. 4.4).
 - Høy risiko for venøs tromboembolisme grunnet tilstedeværelse av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4).
- Tilstedeværelse eller risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende ATE, tidligere ATE (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende hjerneslag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk anfall, [TIA]).
 - Kjent arvelig eller ervervet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, slik som hyperhomocysteinemi og antifosfolipid-antistoffer (antikardiolipin-antistoffer, lupus antikoagulant).
 - Migrene med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen.
 - Høy risiko for arteriell tromboembolisme grunnet flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller grunnet tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor, slik som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi.
- Pankreatitt, eller pankreatitt i anamnesen hvis den er assosiert med alvorlig hypertriglyseridemi.
- Alvorlig leversykdom i akutt fase eller i anamnesen så lenge leverfunksjonsverdier ikke er normalisert.
- Aktuelle eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
- Kjente eller mistenkte maligniteter (f.eks. i genitalier eller brystene) hvis de påvirkes av kjønns hormoner.
- Meningeom eller historikk med meningeom.
- Udiagnostisert vaginalblødning.
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene nevnt nedenfor er til stede, skal egnethet av Zoely diskuteres med kvinnen.

I tilfelle forverring eller førstegangs opptreden av noen av disse tilstander eller risikofaktorer, må kvinnen rådes til å kontakte sin lege for å avgjøre hvorvidt bruken av Zoely bør avbrytes. Alle data som presenteres nedenfor er basert på epidemiologiske data fra kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol og gjelder Zoely.

Risiko for venøs tromboembolisme (VTE)

- Bruken av ethvert kombinert hormonelt prevensjonsmiddel øker risikoen for venøs tromboembolisme (VTE) sammenlignet med ingen bruk. **Preparater som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for VTE. Zoely kan medføre en risiko for VTE som er i samme størrelsesorden som den som er observert med CHC som inneholder levonorgestrel. Beslutningen om å bruke andre preparater enn et som er kjent for å ha den laveste VTE-risikoen, skal kun tas etter en diskusjon med kvinnen, for å sikre at hun forstår risikoen for VTE med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, hvordan hennes nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen, og at hennes VTE-risiko er størst ved første års bruk. Det foreligger også noe bevis for at risikoen øker ved gjenoppstart av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler etter en pause i bruk på fire uker eller mer.**
- Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil rundt 2 av 10 000 utvikle en VTE over en periode på ett år. Hos den enkelte kvinne kan risikoen imidlertid være langt høyere, avhengig av underliggende risikofaktorer (se nedenfor).
- Epidemiologiske studier med kvinner som bruker lavdose kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (< 50 mikrogram etinyløstradiol), har funnet at av 10 000 kvinner vil mellom 6 og 12 utvikle en VTE i løpet av ett år.
- Det er estimert at av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel vil rundt 6¹ utvikle en VTE innen ett år.
- Antallet VTEer per år ved lavdose kombinerte hormonelle prevensjonsmidler er færre enn antallet som forventes hos kvinner under graviditet eller i perioden etter fødsel.
- VTE kan være fatalt i 1-2 % av tilfellene.
- Ekstremt sjelden har det vært rapportert forekomst av tromboser hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler i andre blodkar, f.eks. hepatiske, mesenteriale, renale eller retinale vener og arterier.

Risikofaktorer for VTE

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikasjoner hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det foreligger flere risikofaktorer (se tabell).

Zoely er kontraindisert hvis en kvinne har flere risikofaktorer som utsetter henne for høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har mer enn én risikofaktor, er det mulig at risikoøkningen er større enn summen av de individuelle risikofaktorene - i slike tilfeller bør kvinnens totale risiko for VTE vurderes. Hvis balansen mellom nytte og risiko anses å være negativ, bør kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktorer	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig ved økende BMI. Spesielt viktig å vurdere ved tilstedeværelse av andre risikofaktorer.

Langvarig immobilisering, større operasjoner, ethvert kirurgisk inngrep i bena eller bekkenet, nevrokirurgi eller alvorlig traume. Merk: Midlertidig immobilisering inkludert flyreiser > 4 timer, kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer.	I disse tilfellene er det tilrådelig å avbryte bruk av pillen (ved planlagt kirurgi minst 4 uker i forveien) og ikke starte opp igjen før 2 uker etter fullstendig remobilisering. En annen prevensjonsmetode bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombosebehandling bør vurderes dersom Zoely ikke har blitt seponert i forveien.
En positiv familieanamnese (venøs tromboembolisme som på noe tidspunkt har opptrådt hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50)	Ved mistanke om arvelig predisposisjon, bør kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før det tas en avgjørelse om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
Andre medisinske tilstander forbundet med VTE	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom.
Økende alder	Spesielt over 35 år

- Det foreligger ingen konsensus omkring den mulige betydning av åreknuter og overflatiske tromboflebitter for oppstart eller progresjon av venøs trombose.
- Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet, og spesielt i 6 ukers perioden etter fødsel (puerperium), må tas i betraktning (for informasjon om «Graviditet og amming» se pkt. 4.6).

Symptomer på VTE (dyp venetrombose og lungeemboli)

Ved symptomer må kvinner rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp og å informere helsepersonell om at hun bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel.

Symptomer på dyp venetrombose (DVT) kan inkludere:

- ensidig hevelse i ben og/eller fot eller langs en blodåre i benet;
- smerte eller ømhet i benet som muligens kun kan kjennes når man står eller går;
- økt varme i det berørte benet, rød eller misfarget hud på benet.

Symptomer på lungeemboli kan inkludere:

- plutselig innsettende uforklarlig kortpustethet eller rask pust;
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse;
- skarpe brystmerter;
- alvorlig ørhet eller svimmelhet;
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Noen av disse symptomene (f.eks. «kortpustethet», «hoste») er uspesifikke og kan feiltolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan være: plutselig smerte, hevelse og svak blå misfarging av en ekstremitet.

Hvis okklusjonen oppstår i øyet kan symptomene variere fra smertefritt tåkesyn som kan utvikle seg til synstap. Noen ganger kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)

Epidemiologiske studier har knyttet bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler til en økt risiko for arteriell tromboembolisme (hjerteinfarkt) eller for cerebrovaskulær hendelse (f.eks. transitorisk iskemisk anfall, hjerneslag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for ATE

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller for en cerebrovaskulær hendelse hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker hos kvinner med risikofaktorer (se tabell). Zoely er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE som utsetter henne for høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har mer enn én risikofaktor, er det mulig at risikoøkningen er større enn summen av de individuelle risikofaktorene - i slike tilfeller bør kvinnens totale risiko vurderes. Hvis balansen mellom nytte og risiko anses å være negativ, skal kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for ATE

Risikofaktorer	Kommentar
Økende alder	Spesielt over 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke bør innstendig rådes til å bruke en annen prevensjonsmetode.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks på over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig ved økende BMI. Spesielt viktig hos kvinner med ytterligere risikofaktorer
En positiv familieanamnese (arteriell tromboembolisme som på noe tidspunkt har opptrådt hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50)	Ved mistanke om arvelig predisposisjon, bør kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før det tas en avgjørelse om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
Migrene	En økning i frekvens eller styrke av migrene under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (noe som kan være en forløper for en kardiovaskulær hendelse) kan være grunnlag for umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med uønskede vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og atrieflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus

Symptomer på ATE

Ved symptomer bør kvinner rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp og å informere helsepersonell om at hun bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel.

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan inkludere:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, arm eller ben, særlig på den ene siden av kroppen;
- plutselig problemer med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinering;
- plutselig forvirring, vanskeligheter med å snakke eller forstå;
- plutselig problemer med å se på ett eller begge øynene;
- plutselig alvorlig eller langvarig hodepine av ukjent årsak;
- tap av bevissthet, eller besvimelse med eller uten anfall.

Midlertidige symptomer tyder på at hendelsen er et forbigående iskemisk anfall (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt kan inkludere:

- smerte, ubehag, trykk, tyngde, følelse av klemming eller fylde i brystet, armen, eller under brystbenet;
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen;
- en følelse av å være mett, ha fordøyelsesbesvær eller bli kvalt;
- svetting, kvalme, oppkast eller svimmelhet;
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet;
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Tumorer

- En økt risiko for livmorhalskreft hos langtidsbrukere av kombinasjons-p-piller (> 5 år) har vært rapportert i noen epidemiologiske studier, men det er fortsatt strid om i hvilken grad dette funnet kan tilskrives forstyrrende effekter av seksuell atferd og andre faktorer slik som humant papillomavirus (HPV). Ingen epidemiologiske data på risikoen for livmorhalskreft hos brukere av Zoely er tilgjengelig.
- Ved bruk av høydose kombinasjonspiller (50 mikrogram etinyløstradiol) er risikoen for endometrie- og ovariecancer redusert. Hvorvidt dette også vil gjelde for kombinasjonspiller som inneholder 17β-østradiol gjenstår å få bekreftet.
- En meta-analyse fra 54 epidemiologiske studier rapporterte at det er en noe økt relativ risiko (RR = 1,24) for at kvinner som bruker kombinasjonspiller får diagnosen brystkreft. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter at man slutter med pillen. Fordi brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er det overskytende antall tilfeller av brystkreft som blir diagnostisert hos nåværende brukere av kombinasjonspillen og de som nylig har brukt slike, lite i forhold til den samlede risiko for å få brystkreft. Den brystkreft som blir påvist hos dem som noensinne har brukt kombinasjonspiller ser ut til å være klinisk mindre fremskredet enn den som blir påvist hos dem som aldri har brukt slike. Det observerte mønsteret med økt risiko kan skyldes en tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av kombinasjonspiller, den biologiske effekt av pillen eller en kombinasjon av begge.
- I sjeldne tilfeller har det vært rapportert benigne levertumorer og, enda mer sjelden, maligne levertumorer hos brukere av kombinasjonspiller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intra-abdominale blødninger. Derfor skal levertumor anses som en differensialdiagnose ved sterk smerte i øvre del av buken, forstørrelse av leveren eller tegn på indre blødninger i abdomen hos kvinner som tar kombinasjonspiller.

Meningeom

Forekomsten av meningeomer (enkle eller flere) har blitt rapportert i tilknytning til bruk av nomegestrolacetat, særlig ved høye doser og langvarig bruk (flere år). Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på meningeomer i samsvar med klinisk praksis. Dersom en pasient blir diagnostisert med meningeom, må enhver behandling med nomegestrolacetat seponeres, som et sikkerhetstiltak.

Hepatitt C

- Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, var forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN), signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Hos kvinnelige, som i tillegg behandles med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ble forhøyet ALAT sett etter samtidig administrering med legemidler som inneholder etinyløstradiol som kombinert hormonelle prevensjonsmidler.
- Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogenen enn etinyløstradiol, som østradiol og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får noen østrogenen. På grunn av det begrensede antall kvinner som tar disse andre østrogenene, er forsiktighet allikevel berettiget ved samtidig administrering med følgende kombinasjonsbehandlinger bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin; glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se pkt. 4.5.

Andre forhold

- Kvinner med hypertriglyseridemi, eller dette i familieanamnesen, kan ha en økt risiko for pankreatitt når de bruker kombinasjonspiller.
- Selv om små økninger i blodtrykket har vært observert hos mange kvinner som bruker kombinasjonspiller, er klinisk relevante økninger sjeldne. En sammenheng mellom bruk av kombinasjonspiller og klinisk hypertensjon er ikke påvist. Hvis en vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikler seg under bruk av Zoely, er det allikevel klokt av legen å innstille bruken av tablettene og behandle hypertensjonen. Hvis det anses hensiktsmessig, kan bruk av kombinasjonspillen gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås ved behandling med antihypertensiva.
- Det har vært rapportert forekomst eller forverring av følgende tilstander både ved svangerskap og ved bruk av kombinasjonspiller, men belegget for å assosiere disse med bruk av kombinasjonspiller er ikke overbevisende: gulsott og/eller kløe relatert til kolestase; dannelse av gallesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hemolytisk uremisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; otoskleroserelatert hørselstap.
- Eksogene østrogener indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet ødem.
- Akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjon kan nødvendiggjøre et avbrudd i bruken av kombinasjonspillen inntil markørene for leverfunksjon går tilbake til normalen. Tilbakevendende kolestasisk gulsott som første gang forekom ved graviditet eller tidligere bruk av kjønnshormoner, nødvendiggjør at man avbryter bruk av kombinasjonspillen.
- Selv om kombinasjonspiller kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, er det ikke belegg for å endre det terapeutiske regime hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjonspiller (som inneholder < 0,05 mg etinyløstradiol). Imidlertid bør kvinner med diabetes observeres nøye mens de bruker kombinasjonspiller, spesielt de første månedene.
- Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og forverring av depresjon har vært assosiert med bruk av kombinasjonspillen.
- Kloasma kan av og til forekomme, spesielt hos kvinner med graviditetskloasma i anamnesen. Kvinner med tendens til kloasma bør unngå å utsette seg for sollys eller ultrafiolette stråler mens de bruker kombinasjonspiller.
- Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før man starter med eller gjenopptar bruk av Zoely bør en komplett medisinsk anamnese (inkludert familieanamnese) gjøres og graviditet må utelukkes. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøkelse bør utføres, med kontraindikasjoner (se pkt. 4.3) og advarsler (se pkt. 4.4) som en veiledning. Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen rundt venøse og arterielle tromboser, inkludert risikoen ved bruk av Zoely sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomene på VTE og ATE, de kjente risikofaktorer og hva man skal gjøre som følge av en mistenkt trombose.

Kvinnen må også få beskjed om å lese pakningsvedlegget nøye og å følge rådene som gis. Hyppigheten og hvilke undersøkelser som gjøres bør være basert på etablerte retningslinjer og tilpasset den enkelte kvinne.

Kvinner bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke beskytter mot humant immunsviktvirus- (hiv) infeksjoner (som kan forårsake ervervet immunsviktsyndrom [aids]) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Redusert effekt

Kombinasjonspillers effekt kan være nedsatt ved f.eks. glemte tabletter (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser mens man tar aktive tabletter (se pkt. 4.2) eller samtidig bruk av andre legemidler som reduserer plasmakonsentrasjonene av nomegestrolacetat og/eller østradiol (se pkt. 4.5).

Sykluskontroll

Uregelmessige menstruasjonsblødninger («spotting» eller gjennombruddsblødninger) kan forekomme ved bruk av alle kombinasjonspiller, særlig i løpet av de første månedene. Derfor gir utredning av uregelmessig blødning bare mening etter en tilvenningsperiode på omkring 3 sykluser. Etter denne tilvenningsperioden opplever 15-20 % av kvinner som bruker Zoely intrasyklisk blødning.

Dersom blødningsforstyrrelser vedvarer eller oppstår etter tidligere regulære sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker tas i betraktning og adekvate diagnostiske tiltak er indisert for å utelukke ondartet sykdom eller graviditet. Disse kan innbefatte utskrapning.

Varigheten av bortfallsblødning hos kvinner som bruker Zoely er gjennomsnittlig 3-4 dager. Bortfallsblødninger kan også utebli hos brukere av Zoely, selv om de ikke er gravide. I kliniske studier varierte fraværet av bortfallsblødning i syklusene 1-12 fra 18 % til 32 %. I slike tilfeller ble ikke fravær av bortfallsblødning assosiert med en høyere forekomst av gjennombruddsblødning/spotting i den etterfølgende syklusen. 4,6 % av kvinnene hadde ikke bortfallsblødning i de tre første syklusene, og hyppigheten av fravær av bortfallsblødning i de senere syklusene var høye i denne undergruppen, varierende fra 76 % til 87 % av kvinnene. 28 % av kvinnene opplevde fravær av bortfallsblødning i minst én av syklusene 2, 3 og 4, assosiert med høyere forekomst av fravær av bortfallsblødning i de senere syklusene, varierende fra 51 % til 62 %.

Dersom fravær av bortfallsblødning forekommer og Zoely har blitt tatt i henhold til instruksjonene beskrevet i pkt. 4.2, er det usannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis Zoely imidlertid ikke er blitt brukt i henhold til disse instruksjonene eller dersom to påfølgende bortfallsblødninger uteblir, må graviditet utelukkes før bruken av Zoely fortsetter.

Pediatrisk populasjon

Det er ukjent om mengden av østradiol i Zoely er tilstrekkelig til å opprettholde tilstrekkelige nivåer av østradiol hos tenåringer, spesielt for tilvekst av beinmasse (se pkt. 5.2).

Laboratorieprøver

Bruk av prevensjonsmidler kan påvirke resultatet av visse laboratorieprøver inkludert biokjemiske parametere på lever-, tyreoida-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametere på karbohydratmetabolisme og parametere på koagulasjon og fibrinolyse. Endringene forblir vanligvis innenfor det normale måleområdet.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner

Merk: Man bør slå opp i preparatomtalen for legemidler som gis samtidig for å identifisere potensielle interaksjoner.

Andre legemidlers påvirkning på Zoely

Interaksjoner mellom kombinasjonspiller og enzyminduserende legemidler kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjon.

Metabolisme i lever: Interaksjoner kan forekomme med substanser som induserer CYP450-enzymet. Dette kan resultere i reduserte konsentrasjoner av kjønnshormoner og nedsatt effekt av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler inkludert Zoely. Disse substansene er oftest representert av antiepileptika (f.eks. karbamazepin, topiramat, fenytoin, fenobarbital, primidon, okskarbazepin, felbamat); legemidler mot infeksjoner (f.eks. rifampicin, rifabutin, griesofulvin); Johannesurt;

bosentan, og hiv eller hepatitt C-virus (HCV)-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, boceprevir, telaprevir) og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (f.eks. efavirenz).

Enzyminduksjon kan inntreffe etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon blir vanligvis sett innen få uker. Etter seponering av behandlingen kan enzyminduksjon vare i ca. 28 dager.

Ved samtidig bruk av et enzyminduserende legemiddel bør en barrieremetode brukes i tillegg, og i 28 dager etter avsluttet behandling. I tilfelle langtidsbehandling med leverenzyminduserende substanser bør en annen prevensjonsmetode overveies.

Dersom samtidig legemiddelbehandling fortsetter etter at det er slutt på de aktive tablettene i den aktuelle blisterpakningen, skal man starte direkte på den neste blisterpakningen uten den vanlige pausen med placebotabletter.

Samtidig administrering av sterke (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin) eller moderate (flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hemmere kan øke serumkonsentrasjonene av østrogen og progestogener.

Legemiddelinteraksjonsstudier ble ikke utført på Zoely, men to studier med henholdsvis rifampicin og ketokonazol ble utført med en høyere dosert nomegestrolacetat-østradiol-kombinasjon (nomegestrolacetat 3,75 mg + 1,5 mg østradiol) hos postmenopausale kvinner. Samtidig bruk av rifampicin reduserer $AUC_{0-\infty}$ for nomegestrolacetat med 95 % og øker $AUC_{0-t_{last}}$ for østradiol med 25 %. Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg enkeltdose) endrer ikke østradiolmetabolismen, mens økninger uten klinisk relevans ble observert for maksimalkonsentrasjon (85 %) og $AUC_{0-\infty}$ (115 %) av nomegestrolacetat. Lignende konklusjoner forventes hos kvinner i fertil alder.

Påvirkning av Zoely på andre legemidler

Prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol kan redusere konsentrasjonene av lamotrigin med ca 50 %. Dette må tas hensyn til, særlig hvis man introduserer et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel, selv med østradiol, til en kvinne som står på en velbalansert behandling med lamotrigin.

Andre interaksjoner

Direktevirkende antivirale midler (DAA) og legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, var forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN), signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I tillegg ble økninger i ALAT også observert hos pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hos kvinner som brukte legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Direktevirkende antivirale midler (DAA) og legemidler som inneholder østrogen andre enn etinyløstradiol slik som østradiol

Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogen enn etinyløstradiol, som østradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får noen østrogen. På grunn av det begrensede antall kvinner som tar disse andre østrogenene, er forsiktighet allikevel berettiget ved samtidig administrering med følgende kombinasjonsbehandlinger bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin; glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Zoely er ikke indisert under graviditet.

Hvis graviditet oppstår under bruk av Zoely, skal videre inntak stoppes. De fleste epidemiologiske studier har verken kunnet påvise en økt risiko for misdannelser hos spedbarn født av kvinner som brukte kombinasjonspiller som inneholder *etinylostradiol* før graviditeten, eller teratogene effekter hvis kombinasjonspiller som inneholder *etinylostradiol* ble brukt ved en feiltagelse tidlig i svangerskapet.

Kliniske data på et lite antall eksponerte graviditeter indikerer ingen bivirkninger av Zoely på fosteret eller det nyfødte barnet.

I dyrestudier er reproduksjonstoksisitet observert ved bruk av kombinasjonen av nomegestrolacetat/østradiol (se prekliniske sikkerhetsdata under pkt. 5.3).

Den økte risikoen for VTE i perioden etter fødsel må tas i betraktning ved gjenoppstart av Zoely (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Små mengder av prevensjonssteroider og/eller deres metabolitter kan skilles ut i morsmelk, men det er ikke vist at dette påvirker helsen til spedbarn negativt.

Amming kan påvirkes av kombinasjonspiller fordi disse kan redusere mengden og endre sammensetningen av brystmelken. Derfor skal bruk av kombinasjonspiller ikke anbefales før den ammende moren har avvent barnet helt, og en alternativ prevensjonsmetode bør foreslås til kvinner som ønsker å amme.

Fertilitet

Zoely er indisert for å hindre graviditet. For informasjon om å gjenopprette fertilitet, se pkt. 5.1.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zoely har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Seks kliniske multisenterstudier på opptil ett års varighet ble brukt til å vurdere sikkerheten av Zoely. Totalt 3434 kvinner i alderen 18-50 år ble inkludert og fullførte 33 828 sykluser.

De vanligst rapporterte bivirkningene i disse kliniske studiene var akne (15,4 %) og uregelmessig bortfallsblødning (9,8 %).

Økt risiko for venøs og arteriell tromboembolisme som forårsaker alvorlige bivirkninger er observert ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.4)

Bivirkningstabell

Mulige relaterte bivirkninger rapportert hos brukere av Zoely i kliniske studier eller etter markedsføring er oppført i tabellen under.

Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRA organklasser og rangert etter frekvensgrupper ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Tabell: Liste over bivirkninger

Organklasse-system	Bivirkninger i MedDRA-terminologi ¹			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer			økt appetitt, væskeretensjon	nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser		nedsatt libido, depresjon/nedstemthet, endret sinnstemning		økt libido
Nevrologiske sykdommer		hodepine, migrene		cerebrovaskulær hendelse, transitorisk iskemisk anfall, oppmerksomhetsforstyrrelse
Øyesykdommer				intoleranse mot kontaktlinser/tørre øyne
Karsykdommer			hetetokter	venøs tromboembolisme
Gastrointestinale sykdommer		kvalme	abdominal distensjon	munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier				gallesten, galleblærebetennelse
Hud- og underhudssykdommer	akne		hyperhidrose, alopeci, kløe, tørr hud, seborré	kloasma, hypertrikose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			tyngdefølelse	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	unormal bortfallsblødning	metroragi, menoragi, smerte i brystene, bekkensmerte	hypomenoré, hovne bryster, galaktoré, kramper i uterus, premenstruelt syndrom, knuter i brystene, dyspareuni, vulvovaginal tørrhet	lukt fra skjeden, vulvovaginal ubehag
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			irritabilitet, ødem	sult
Undersøkelser		økt vekt	økte leverenzymmer	

¹ Den mest passende MedDRA-terminologi for å beskrive en bestemt bivirkning er listet opp. Synonyme eller beslektede forhold er ikke listet opp men bør også tas i betraktning.

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene, har hypersensitivitetsreaksjoner vært rapportert hos brukere av Zoely (frekvens ikke kjent).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En økt risiko for arterielle- og venøse trombotiske- og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, hjerneslag, transitorisk iskemiske anfall, venetrombose og lungeemboli har blitt observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Dette er diskutert mer utfyllende i pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Flere doser opp til fem ganger daglig dose av Zoely og enkeltdoser opp til 40 ganger daglig dose av nomegestrolacetat alene har vært brukt av kvinner uten bekymring for sikkerhet. På grunnlag av generell erfaring med kombinasjonspiller, er symptomer som kan opptre: kvalme, oppkast og hos unge piker lett vaginalblødning. Det finnes ingen antidot og videre behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, progestogener og østrogener, faste kombinasjoner, ATC-kode: G03A A14.

Virkningsmekanisme

Nomegestrolacetat er et meget selektivt progestogen, utledet av det naturlig forekommende kjønnshormonet, progesteron. Nomegestrolacetat har høy affinitet til den humane progesteronreseptoren og har antigonadotropin aktivitet, progesteronreseptormediert antiøstrogen aktivitet, moderat antiandrogen aktivitet og er blottet for enhver østrogen, androgen, glukokortikoid eller mineralkortikoid aktivitet.

Østroget i Zoely er 17 β -østradiol, et naturlig østrogen som er identisk med det endogene humane 17 β -østradiol.

Den preventive effekten av Zoely er basert på samspillet mellom forskjellige faktorer, der undertrykkelse av ovulasjonen og endringer i cervixsekretet anses som de viktigste.

Klinisk effekt og sikkerhet

I to randomiserte åpne sammenlignende studier på effekt/sikkerhet har mer enn 3200 kvinner blitt behandlet med Zoely i opp til 13 påfølgende sykluser og mer enn 1000 kvinner med drospirenon 3 mg – etinyløstradiol 30 mikrogram (21/7 regime).

I Zoely-gruppen ble akne rapportert av 15,4 % av kvinnene (versus 7,9 % i komparatorgruppen), vektøkning ble rapportert av 8,6 % av kvinnene (versus 5,7 % i komparatorgruppen) og unormal bortfallsblødning (hovedsakelig fravær av bortfallsblødning) ble rapportert av 10,5 % av kvinnene (versus 0,5 % i komparatorgruppen).

I den kliniske studien utført med Zoely i EU ble følgende Pearl Index for aldersgruppen 18-35 år beregnet:

Metodefeil: 0,40 (øvre grense 95 % KI 1,03).

Metode- og brukerfeil: 0,38 (øvre grense 95 % KI 0,97).

I den kliniske studien utført med Zoely i USA ble følgende Pearl Index for aldersgruppen 18-35 år beregnet:

Metodefeil: 1,22 (øvre grense 95 % KI 2,18).

Metode- og brukerfeil: 1,16 (øvre grense 95 % KI 2,08).

I en randomisert åpen studie ble 32 kvinner behandlet med Zoely i 6 sykluser.

Etter seponering av Zoely ble tilbakevending til ovulasjon i løpet av de første 28 dagene etter inntak av siste tablett sett hos 79 % av kvinnene.

Vevsprøver av endometriet ble undersøkt i en subgruppe av kvinner (n=32) i en klinisk studie etter behandling i 13 sykluser. Det var ingen unormale resultater.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ikke data på effekt og sikkerhet hos ungdom under 18 år. Tilgjengelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Nomegestrolacetat

Absorpsjon

Oralt administrert nomegestrolacetat absorberes raskt. Maksimale plasmakonsentrasjoner av nomegestrolacetat på ca 7 ng/ml nås 2 timer etter en enkelt administrering. Den absolutte biotilgjengeligheten av nomegestrolacetat etter en enkelt dose er 63 %. Det ble ikke observert noen klinisk relevant effekt av mat på biotilgjengeligheten av nomegestrolacetat.

Distribusjon

Nomegestrolacetat er sterkt bundet til albumin (97-98 %), men binder seg ikke til kjønnshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikosteroidbindende globulin (CBG). Tilsynelatende distribusjonsvolum av nomegestrolacetat ved steady state er $1,645 \pm 576$ l.

Biotransformasjon

Nomegestrolacetat metaboliseres til flere inaktive hydroksylerte metabolitter av leverenzymene cytokrom P450, hovedsakelig CYP3A4 og CYP3A5 med mulig bidrag fra CYP2C19 og CYP2C8. Nomegestrolacetat og dens hydroksylerte metabolitter gjennomgår utstrakt fase-2-metabolisme for å danne glukuronid- og sulfatkonjugater. Tilsynelatende clearance ved steady state er 26 l/h.

Eliminasjon

Halveringstiden ($t_{1/2}$) er 46 timer (mellom 28-83 timer) ved steady state. Halveringstiden for metabolittene ble ikke fastslått.

Nomegestrolacetat skilles ut via urin og fæces. Cirka 80 % av dosen skilles ut med urin og fæces innen 4 dager. Utskillelsen av nomegestrolacetat var nesten fullstendig etter 10 dager og utskilt mengde var større i fæces enn i urin.

Linearitet

Doselinearitet ble observert ved doser som lå mellom 0,625-5 mg (fastslått hos fertile og postmenopausale kvinner).

Forhold ved steady state

Farmakokinetikken til nomegestrolacetat påvirkes ikke av SHBG. Steady state oppnås etter 5 dager. Maksimale plasmakonsentrasjoner av nomegestrolacetat på ca 12 ng/ml nås 1,5 timer etter dosering. Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner ved steady state er 4 ng/ml.

Legemiddelinteraksjoner

Nomegestrolacetat forårsaker ingen merkbar induksjon eller inhibisjon av noen cytokrom P450-enzymmer *in vitro* og har ingen relevante interaksjoner med P-gp-transporter.

Østradiol

Absorpsjon

Østradiol gjennomgår betydelig «first-pass»-effekt etter oral administrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten er ca 1 %. Det ble ikke observert noen klinisk relevant effekt av mat på biotilgjengeligheten av østradiol.

Distribusjon

Distribusjonen av eksogent og endogent østradiol ligner hverandre. Østrogenes distribueres bredt i kroppen og finnes generelt i høyere konsentrasjoner i målorganene for kjønnshormoner. Østradiol sirkulerer i blodet bundet til SHBG (37 %) og til albumin (61 %), mens ca 1-2 % er ubundet.

Biotransformasjon

Oralt eksogent østradiol metaboliseres i stor grad. Metabolismen til eksogent og endogent østradiol ligner hverandre. Østradiol omdannes raskt i tarm og lever til flere metabolitter, hovedsakelig østron som deretter konjugeres og gjennomgår enterohepatisk kretsløp. Det er en dynamisk likevekt mellom østradiol, østron og østronsulfat på grunn av diverse enzymatiske effekter inkludert østradiol-dehydrogenase, sulfotransferase og arylsulfatase. Oksidasjon av østron og østradiol omfatter cytokrom P450-enzymmer, hovedsakelig CYP1A2, CYP1A2 (utenfor leveren), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 og CYP2C9.

Eliminasjon

Østradiol forsvinner raskt fra sirkulasjonen. På grunn av metabolisering og enterohepatisk kretsløp, vil en stor sirkulerende samling av østrogensulfater og glukuronider være tilstede. Dette resulterer i en svært variabel baseline-korrigert halveringstid for østradiol, som er beregnet til å være $3,6 \pm 1,5$ timer etter intravenøs administrering.

Forhold ved steady state

Maksimale serumkonsentrasjoner av østradiol er ca 90 pg/ml og nås 6 timer etter dosering. Gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner er 50 pg/ml og disse østradiol-nivåene samsvarer med den tidlige og sene fasen av kvinnens menstruasjonssyklus.

Spesielle populasjoner

Effekt av nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier på effekten av nyresykdommer på farmakokinetikken til Zoely.

Effekt av nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier på effekten av leversykdommer på farmakokinetikken til Zoely. Kjønnshormoner kan imidlertid metaboliseres dårlig hos kvinner med nedsatt leverfunksjon.

Etniske grupper

Det er ikke utført noen formelle studier for å fastsette farmakokinetikken hos etniske grupper.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken for nomegestrolacetat (primær målsetning) etter enkel oral dosering av Zoely var lik hos friske, postmenarke kvinnelige ungdommer og voksne. Etter enkel oral dosering av

østradiolkomponenten (sekundær målsetning), var imidlertid eksponeringen 36 % lavere hos ungdom versus voksne. Den kliniske relevansen av dette resultatet er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering med østradiol, nomegestrolacetat eller kombinasjon har indikert forventede østrogene og gestagene effekter.

Reproduksjonstoksiske studier utført med kombinasjonen har vist fostertoksisitet som er konsistent med østradioleksponering.

Gentoksisitets- og karsinogenitetsstudier ble ikke utført med kombinasjonen. Nomegestrolacetat er ikke gentoksisisk.

Man må imidlertid være oppmerksom på at kjønns hormoner kan fremme veksten av visse hormonavhengige vev og svulster.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne (hvite aktive filmdrasjerte tabletter og gule filmdrasjerte placebotabletter)

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Krysspovidon (E1201)

Talkum (E553b)

Magnesiumstearat (E572)

Silika, kolloidal, vannfri

Drasjering (hvite aktive filmdrasjerte tabletter)

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

Drasjering (gule filmdrasjerte placebotabletter)

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

Gult jernoksid (E 172)

Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminium-blister som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter (24 hvite aktive tabletter og 4 gule placebotabletter).

Pakningsstørrelser: 28, 84, 168 og 364 filmdrasjerte tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kombinasjons-p-piller (inkludert Zoely tabletter) som ikke lenger skal brukes, må ikke kastes via avløpsvann eller det kommunale kloakksystemet. Det hormonelt aktive innholdet i tablettene kan ha skadelige effekter dersom det når det akvatiske miljøet. Tablettene bør returneres til apoteket eller behandles på annen sikker måte i henhold til lokale krav. Disse tiltakene vil bidra til å beskytte miljøet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juli 2011
Dato for siste fornyelse: 10. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmdrasjerte tabletter
nomegestrolacetat/østradiol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hvite aktive tablett inneholder 2,5 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg østradiol (som hemihydrat)
Hver gule placebotablett inneholder ikke virkestoffer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
364 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/690/001	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/11/690/002	84 filmdrasjerte tabletter
EU/1/11/690/003	168 filmdrasjerte tabletter
EU/1/11/690/004	364 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

zoely

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Theramex Ireland Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

[Boks for plassering av dagmerking som sier:] Plasser dagmerkingen her
[Nummerering av dager for hver enkelt tablett:] Start, 2,28
[Piler som indikerer tablettenes rekkefølge:] →

ARK MED DAGMERKING INKLUSIVE KLISTREMERKER SOM FØLGER MED PAKNINGSVEDLEGGET
--

Ark med dagmerking

Velg den dagmerkingen som begynner med den dagen du skal starte.

Plasser merkelappen på blisterpakningen over ordene på linjen «Plasser dagmerkingen her».

SØN MAN TIR ONS TOR FRE LØR
MAN TIR ONS TOR FRE LØR SØN
TIR ONS TOR FRE LØR SØN MAN
ONS TOR FRE LØR SØN MAN TIR
TOR FRE LØR SØN MAN TIR ONS
FRE LØR SØN MAN TIR ONS TOR
LØR SØN MAN TIR ONS TOR FRE

[Det andre arket med dagmerking for esker med 3 blisterpakninger som sier, to ganger:]

SØN MAN TIR ONS TOR FRE LØR
MAN TIR ONS TOR FRE LØR SØN
TIR ONS TOR FRE LØR SØN MAN
ONS TOR FRE LØR SØN MAN TIR
TOR FRE LØR SØN MAN TIR ONS
FRE LØR SØN MAN TIR ONS TOR
LØR SØN MAN TIR ONS TOR FRE

[Foran dagmerkingen som er ment for den andre blisterpakningen:] Blisterpakning 2

[Foran dagmerkingen som er ment for den tredje blisterpakningen:] Blisterpakning 3

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmdrasjerte tabletter nomegestrolacetat/østradiol

Viktige ting å vite om kombinerte hormonelle prevensjonsmidler:

- De er en av de mest pålitelige reversible prevensjonsmetodene når de brukes riktig.
- De gir en noe økt risiko for å få blodpropp i vener og arterier, spesielt det første året eller ved gjenoppstart av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler etter en pause på fire uker eller mer.
- Vær oppmerksom og kontakt legen din dersom du tror du kan ha symptomer på blodpropp (se avsnitt 2 «Blodpropper»).

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zoely er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zoely
3. Hvordan du bruker Zoely
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zoely
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zoely er og hva det brukes mot

Zoely er en prevensjonspille som brukes for å hindre graviditet.

- Alle de 24 hvite, filmdrasjerte tablettene er aktive tabletter som inneholder en liten mengde av to forskjellige kvinnelige kjønnshormoner. Disse er nomegestrolacetat (et progestogen) og østradiol (et østrogen).
- De 4 gule filmdrasjerte tablettene er inaktive tabletter som ikke inneholder hormoner og kalles placebotabletter.
- Prevensjonspiller som inneholder to ulike hormoner, slik som Zoely, kalles «kombinasjonspiller».
- Nomegestrolacetat (progestogenet i Zoely) og østradiol (østrogenet i Zoely) jobber sammen for å forhindre egglosning (frigjøring av et egg fra eggstokkene) og for å redusere sjansen for at et frigjort egg blir befruktet og gjør deg gravid.

2. Hva du må vite før du bruker Zoely

Generelle merknader

Før du begynner å bruke Zoely, bør du lese informasjonen om blodpropper (trombose) i avsnitt 2. Det er spesielt viktig å lese om symptomene på blodpropp - se avsnitt 2 «Blodpropper».

Før du kan begynne å ta Zoely, vil legen stille deg noen spørsmål om sykehistorien til deg og dine nærmeste slektninger for å kunne gi deg individuelle råd om behandlingen. Legen vil også måle blodtrykket ditt, og avhengig av din personlige situasjon, kanskje også utføre noen andre tester.

Dette pakningsvedlegget beskriver situasjoner der du bør slutte med p-pillen, eller der p-pillens beskyttelse mot graviditet kan være nedsatt. I slike situasjoner bør du ikke ha samleie eller du bør ta ekstra ikke-hormonelle preventive forholdsregler, f.eks. bruke kondom eller annen barrieremetode. Bruk ikke rytme- eller temperaturmetoder. Disse metodene beskytter kanskje ikke mot graviditet fordi p-pillen forandrer de vanlige endringene i kroppstemperatur og i slimhinnen i livmorhalsen som forekommer i løpet av menstruasjonssyklusen.

Akkurat som andre p-piller beskytter heller ikke Zoely mot humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon (som kan forårsake ervervet immunsviktsyndrom, aids) eller andre seksuelt overførbare sykdommer.

Bruk ikke Zoely

Du må ikke bruke Zoely dersom du har noen av tilstandene listet opp nedenfor. Informer legen din dersom du har noen av tilstandene listet opp nedenfor. Legen din vil diskutere andre mer passende prevensjonsmetoder med deg.

- dersom du har (eller noen gang har hatt) en blodpropp i et blodkar i bena (dyp venetrombose, DVT), lungene (lungeembolisme, LE) eller i andre organer;
- dersom du har en lidelse som påvirker blodkoagulasjonen din - for eksempel protein C-mangel, protein S-mangel, antitrombin - III-mangel, Faktor V Leiden eller antifosfolipidantistoffer;
- dersom du trenger en operasjon eller hvis du blir sengeliggende i lang tid (se avsnittet «Blodpropper»);
- dersom du noen gang har hatt et hjerteinfarkt eller et hjerneslag;
- dersom du har (eller noen gang har hatt) angina pectoris (hjertekrampe - en tilstand som forårsaker alvorlige brystmerter og som kan være første tegn på blokkerte blodkar rundt hjertet, et såkalt hjerteinfarkt) eller transitorisk iskemisk anfall (TIA, midlertidige slagsymptomer);
- dersom du har noen av de følgende sykdommene som kan øke din risiko for en blodpropp i arteriene:
 - alvorlig diabetes med blodkarskader
 - veldig høyt blodtrykk
 - veldig høyt nivå av visse fettstoffer i blodet (kolesterol eller triglyserider);
 - en tilstand som kalles hyperhomocysteinemi
- dersom du noen gang har hatt en type migrene som kalles «migrene med aura»;
- dersom du noen gang har hatt en betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) som har sammenheng med høye nivåer av fettstoffer i blodet ditt;
- dersom du noen gang har hatt alvorlig leversykdom og at leverfunksjonen fortsatt ikke er normal;
- dersom du noen gang har hatt en godartet eller ondartet svulst i leveren;
- dersom du noen gang har hatt, eller dersom du kan ha, kreft i brystene eller kjønnsorganene;
- dersom du har meningeom eller noen gang har blitt diagnostisert med meningeom (en vanligvis godartet svulst i vevet som ligger mellom hjernen og skallen).
- dersom du har uforklarlige vaginalblødninger;
- dersom du er allergisk overfor østradiol eller nomegestrolacetat, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis noen av disse tilstandene oppstår for første gang mens du bruker Zoely, skal du slutte å ta tablettene med en gang og snakke med legen din. I mellomtiden må du bruke et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel. Se også avsnittet «Generelle merknader» i avsnitt 2 over.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Zoely

Når bør du kontakte legen din?

Oppsøk lege omgående dersom du:

- oppdager mulige tegn på en blodpropp som kan bety at du lider av en blodpropp i benet (dvs. dyp venetrombose), blodpropp i lungene (dvs. lungeemboli), hjerteinfarkt eller hjerneslag (se «blodpropper»-avsnittet nedenfor).

For en beskrivelse av symptomene på disse alvorlige bivirkningene kan du gå til «Hvordan gjenkjenne en blodpropp».

- oppdager noen forandringer i din egen helse, spesielt hvis det innebærer noen av de elementene som er nevnt i dette pakningsvedlegget (se også avsnitt 2 «Bruk ikke Zoely»; ikke glem de elementene som er knyttet til din nærmeste familie);
- kjenner en kul i brystet;
- opplever symptomer på angioødem slik som hevelser i ansiktet, tunge og/eller hals og/eller problemer med å svelge, eller elveblest sammen med pustevanskeligheter;
- skal bruke andre legemidler (se også under avsnitt 2 «Andre legemidler og Zoely»);
- blir sengeliggende/stillesittende (immobilisert) eller skal ha en operasjon (snakk med lege minst fire uker i forveien);
- har uvanlig, kraftig blødning fra skjeden;
- glemte en eller flere tabletter i den første uken i blisterpakningen, og du hadde ubeskyttet sex i løpet av de syv foregående dagene (se også under avsnitt 3 «Hvis du glemmer å ta Zoely»);
- har kraftig diaré eller opplever kraftig oppkast;
- opplever at menstruasjonen uteblir og du har mistanke om at du er gravid (ikke begynn på den neste blisterpakningen før legen din sier at du kan gjøre det, se også under avsnitt 3 «Dersom en eller flere blødninger uteblir»).

Informér legen din hvis noen av de følgende tilstandene gjelder for deg.

Du bør også informere legen din dersom tilstanden utvikler seg eller forverres mens du bruker Zoely dersom du har:

- arvelig og ervervet angioødem. Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever symptomer på angioødem, som hevelser i ansikt, tunge og/eller svelg og/eller problemer med å svelge, eller elveblest, sammen med pustevansker. Legemidler som inneholder østrogener kan utløse eller forverre symptomer på angioødem;
- epilepsi (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Zoely»);
- leversykdom (for eksempel gulsott) eller sykdom i galleblæren (for eksempel gallesten);
- diabetes;
- depresjon;
- Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt (kronisk inflammatorisk tarmsykdom);
- systemisk lupus erythematosus (SLE - en sykdom som påvirker kroppens naturlige forsvarssystem);
- hemolytisk uremisk syndrom (HUS - en forstyrrelse i blodets koagulasjon som fører til nyresvikt);
- sigdcelleanemi (en arvelig sykdom som rammer de røde blodcellene);
- forhøyede nivåer av fett i blodet (hypertriglyseridemi) eller familien din har en sykehistorie med denne tilstanden. Hypertriglyseridemi har blitt forbundet med en økt risiko for utvikling av pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen);
- en betennelse i blodårene under huden (overfladisk tromboflebitt);
- åreknuter;
- en tilstand som oppstod for første gang eller forverret seg under graviditet eller tidligere bruk av kvinnelige kjønnshormoner (f. eks. hørselstap, porfyri [blodsykdom], herpes gestationis [hudutslett med blemmer under graviditet], Sydenhams chorea [en nevrologisk sykdom der plutselige kroppsbevegelser forekommer]);

- eller noen gang har hatt kloasma (gulbrune pigmentflekker i huden, såkalte «svangerskapsflekker», spesielt i ansiktet). Unngå i så fall for mye eksponering for sol eller ultrafiolette stråler.

Du skal også snakke med legen din hvis:

- en nær slektning har eller har hatt brystkreft;
- du trenger en operasjon eller blir sengeliggende i lang tid (se avsnitt 2 “Blodpropper”);
- du nettopp har født har du økt risiko for blodpropp. Du bør spørre legen din hvor lenge etter fødselen du kan begynne å bruke Zoely.

BLODPROPPER

Bruk av et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som Zoely øker din risiko for å utvikle blodpropp sammenlignet med ikke å bruke det. I sjeldne tilfeller kan en blodpropp blokkere blodårer og forårsake alvorlige problemer.

Blodpropper kan utvikles

- i vener (referert til som «venøs trombose» eller «venøs tromboembolisme» eller VTE)
- i arterier (referert til som «arteriell trombose», «arteriell tromboembolisme» eller ATE)

Å bli helt frisk igjen etter blodpropper er ikke alltid mulig. I noen sjeldne tilfeller kan det gi alvorlige langvarige effekter eller, i svært sjeldne tilfeller kan det være dødelig.

Det er viktig å huske at den samlede risikoen for en skadelig blodpropp på grunn av Zoely er liten.

HVORDAN GJENKJENNE EN BLODPROPP

Oppsøk medisinsk hjelp omgående dersom du merker noen av de følgende tegn eller symptomer.

Opplever du noen av disse symptomene?	Hva lider du muligens av?
• hevelse i ett ben eller langs en vene i benet eller foten, spesielt når den er ledsaget av: • smerte eller ømhet i benet som du kan kjenne kun når du står eller går • økt varme i det berørte benet; • endring i fargen på huden på benet, f.eks. at det blir blekt, rødt eller blått	Dyp venetrombose
• plutselig uforklarlig kortpustethet eller rask pust; • plutselig hoste uten noen åpenbar årsak, kanskje også med blodsekret; • skarpe brystmerter som kan forverres ved dype åndedrag; • alvorlig ørhet eller svimmelhet; • raske eller uregelmessige hjerteslag; • alvorlige magesmerter Snakk med en lege dersom du er usikker, da noen av disse symptomene, sånn som hoste eller kortpustethet kan forveksles med en mildere tilstand som en luftveisinfeksjon (for eksempel en forkjølelse).	Lungeemboli
Symptomer som oftest oppstår i ett øye: • umiddelbart synstap eller • smertefritt tåkesyn som kan utvikle seg til synstap	Retinal venetrombose (blodpropp i øyet)

• brystmerter, ubehag, trykk, tyngde; • følelse av klemming eller fylde i brystet, armen eller under brystbeinet; • metthetsfølelse, fordøyelsesbesvær eller en følelse av kvelning; • ubehagsfølelse i øvre del av kroppen som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen og magen; • svetting, kvalme, oppkast og svimmelhet; • ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet; • raske eller uregelmessige hjerteslag	Hjerteinfarkt
• plutselig svakhet eller nummenhet i ansiktet, arm eller ben, særlig på den ene siden av kroppen; • plutselig forvirring, problemer med å snakke og forstå; • plutselig problemer med å se på ett eller begge øynene; • plutselig problemer med å gå, svimmelhet, tap av balanse og koordinasjon; • plutselig alvorlig og vedvarende hodepine uten kjent årsak; • tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall. Noen ganger kan symptomene på slag være kortvarige og med en nesten umiddelbar og fullstendig bedring, men du bør likevel oppsøke medisinsk hjelp omgående da det kan være i fare for at du får et nytt slag	Slag
• hevelse og lett blå misfarging av armer og ben; • alvorlige magesmerter (akutt abdomen).	Blodpropper som blokkerer andre blodkar

BLODPROPPER I EN VENE

Hva kan skje dersom en blodpropp dannes i en vene?

- Bruken av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler har blitt forbundet med en økt risiko for blodpropp i vener (venetrombose). Disse bivirkningene er imidlertid sjeldne. De forekommer hyppigst det første året man bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel.
- Dersom en blodpropp dannes i en vene i benet eller i foten kan det forårsake dyp venetrombose (DVT).
- Dersom en blodpropp forflytter seg fra benet og havner i lungene, kan det forårsake lungeemboli.
- En blodpropp kan en sjelden gang dannes i en vene i et annet organ, sånn som øyet (retinal venetrombose).

Når er det størst fare for å utvikle en blodpropp i en vene?

Risikoen for å utvikle en blodpropp i en vene er størst det første året man tar et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel for første gang. Risikoen kan også være høyere hvis du igjen begynner å ta et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel (det samme produktet eller et annet produkt) etter en pause på fire uker eller mer.

Etter det første året blir risikoen mindre, men den er alltid litt høyere enn hvis du ikke brukte et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel.

Når du slutter med Zoely vil risikoen for blodpropp gå tilbake til normalen innen noen få uker.

Hva er risikoen for å utvikle en blodpropp?

Risikoen avhenger av din naturlige risiko for VTE og typen kombinert hormonelt prevensjonsmiddel du tar.

Totalt sett er risikoen for blodpropp i bein eller lunge (DVT eller LE) med Zoely liten.

- Av 10 000 kvinner som ikke bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel og ikke er gravide, vil ca. 2 utvikle en blodpropp i løpet av ett år.
- Av 10 000 kvinner som bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder levonorgestrel, noretisteron, eller norgestimat, vil ca. 5-7 utvikle en blodpropp i løpet av ett år.
- Risikoen for blodpropp med Zoely kan sammenlignes med risikoen med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder levonorgestrel.
- Risikoen for å få blodpropp vil variere i henhold til din personlige sykehistorie (se «Faktorer som øker risikoen for blodpropp i en vene» under).

	Risiko for utvikling av blodpropp i løpet av et år
Kvinner som ikke bruker kombinasjons p-piller og som ikke er gravide	Ca. 2 av 10 000 kvinner
Kvinner som bruker kombinasjons p-piller som inneholder levonorgestrel, noretisteron eller norgestimat	Ca. 5-7 av 10 000 kvinner
Kvinner som bruker Zoely	Omtrent den samme som med andre kombinerte prevensjonsmidler inkludert prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel

Faktorer som øker risikoen for blodpropp i en vene

Risikoen for blodpropp ved bruk av Zoely er liten, men noen forhold vil øke risikoen. Du har høyere risiko:

- dersom du er veldig overvektig (kroppsmasseindeks over 30 kg/m²);
- dersom noen i din nærmeste familie har hatt blodpropp i ben, lunge eller andre organer i ung alder (f.eks. under 50 år). I så tilfelle kan du ha en arvelig forstyrrelse i blodkoagulasjonen;
- dersom du må opereres, eller hvis du blir sengeliggende i lang tid på grunn av en skade eller sykdom, eller du har benet ditt i gips. Det kan være at bruk av Zoely må stoppes i flere uker før operasjon eller mens du er mindre mobil. Dersom du må stoppe å ta Zoely, må du spørre legen din om når du kan begynne å bruke det igjen;
- ettersom du blir eldre (spesielt eldre enn 35 år);
- dersom du fødte for kun noen få uker siden.

Risikoen for å utvikle blodpropp øker jo flere tilstander du har.

Flyreiser (i lenger enn 4 timer) kan midlertidig øke risikoen for blodpropp, spesielt hvis du har noen av de andre nevnte faktorene.

Det er viktig å fortelle det til legen din dersom noen av disse tilstandene gjelder for deg, selv om du er usikker. Det kan være at legen din bestemmer at Zoely må stoppes.

Hvis noen av de ovennevnte forholdene endres mens du bruker Zoely, for eksempel at et nært familiemedlem får en blodpropp uten kjent årsak, eller du legger på deg mye, så informer legen din.

BLODPROPP I EN ARTERIE

Hva kan skje dersom det dannes en blodpropp i en arterie?

På samme måte som en blodpropp i en vene, kan en blodpropp i en arterie forårsake alvorlige problemer. Det kan for eksempel forårsake et hjerteinfarkt eller et slag.

Faktorer som øker din risiko for en blodpropp i en arterie

Det er viktig å merke seg at risikoen for hjerteinfarkt eller slag ved bruk av Zoely er svært liten, men kan øke:

- med økende alder (over 35 år);

- **dersom du røyker.** Når du bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som Zoely rådes du til å slutte å røyke. Dersom du ikke klarer å slutte å røyke, og du er eldre enn 35 år, kan legen din råde deg til å bruke en annen type prevensjon;
- dersom du er overvektig;
- dersom du har høyt blodtrykk;
- dersom en nær slektning har hatt et hjerteinfarkt eller slag i ung alder (under 50 år). I så tilfelle kan du ha en høyere risiko for å få et hjerteinfarkt eller slag;
- dersom du eller noen i din nærmeste familie har høye verdier av fettstoffer i blodet (kolesterol eller triglyserider);
- dersom du får migrene, spesielt migrene med aura;
- dersom du har problemer med hjertet (klaffefeil, hjerterytmeforstyrrelser kalt atrieflimmer);
- dersom du har diabetes.

Hvis du har mer enn én av disse tilstandene eller dersom noen av dem er spesielt alvorlige, kan risikoen for å utvikle blodpropp være enda større.

Hvis noen av de ovennevnte forholdene endres mens du bruker Zoely, for eksempel at du begynner å røyke, opplever at et nært familiemedlem får en blodpropp uten kjent årsak, eller du går mye opp i vekt, så informer legen din.

Kreft

Brystkreft er blitt påvist noe oftere hos kvinner som bruker kombinasjonspiller, men det er ikke kjent hvorvidt dette er forårsaket av kombinasjonspiller. For eksempel kan det hende at flere svulster oppdages hos kvinner på kombinasjonspiller fordi de oftere får brystundersøkelse av legen sin. Etter at man slutter med kombinasjonspillen reduseres den økte risikoen gradvis.

Det er viktig at du sjekker brystene dine regelmessig, og du bør kontakte legen din hvis du kjenner en klump. Du bør også informere legen din dersom en nær slektning har eller noen gang har hatt brystkreft (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»).

I sjeldne tilfeller har godartede (ikke kreft) leversvulster og, i enda sjeldnere tilfeller har ondartede (kreft) leversvulster forekommet hos p-pillebrukere. Kontakt legen din dersom du får uvanlig kraftige smerter i nedre del av magen.

Livmorhalskreft er forårsaket av en infeksjon med humant papillomvirus (HPV). Det har vært rapportert å forekomme oftere hos kvinner som bruker p-pillen i mer enn 5 år. Det er ikke kjent om dette funnet skyldes bruk av hormonell prevensjon eller andre faktorer, slik som forskjeller i seksuell atferd.

Meningeomer

Bruk av nomegestrolacetat har vært forbundet med utvikling av vanligvis godartede svulster i vevet som ligger mellom hjernen og skallen (meningeom). Risikoen øker særlig ved høye doser og langvarig bruk (flere år). Dersom du blir diagnostisert med meningeom, vil legen din stanse behandlingen med Zoely (se avsnittet «Bruk ikke Zoely»). Dersom du legger merke til symptomer som synsforstyrrelser (dobbeltsyn eller tåkesyn), hørselstap eller øresus, tap av luktesans, hodepine som forverres med tiden, hukommelsestap, kramper, svakhet i armer eller ben, må du si fra til legen din umiddelbart.

Psykiatriske lidelser

Noen kvinner som bruker prevensjonsmidler, inkludert Zoely, har rapportert om depresjon eller nedstemthet. Depresjon kan være alvorlig, og kan noen ganger føre til selvmordstanker. Dersom du opplever humørforandringer og symptomer på depresjon, må du kontakte legen din så raskt som mulig for å få medisinske råd.

Laboratorieprøver

Dersom du skal ta en form for blod- eller urinprøve; informer helsepersonellet om at du bruker Zoely fordi det kan påvirke resultatet av noen prøver.

Barn og ungdom

Informasjon om sikkerhet og effekt hos ungdom under 18 år er ikke tilgjengelig.

Andre legemidler og Zoely

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Fortell også annet helsepersonell som forskriver eller deler ut andre legemidler (eller apoteket) at du bruker Zoely.

- Det finnes legemidler som kan gjøre Zoely mindre effektiv når det gjelder å hindre graviditet, eller som kan forårsake uventet blødning. Dette inkluderer legemidler til behandling av:
 - epilepsi (f.eks. primidon, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin, topiramat, felbamat);
 - tuberkulose (f.eks. rifampicin);
 - hiv-infeksjoner (f.eks. rifabutin, ritonavir, efavirenz);
 - Hepatitt C-virus-(HCV) infeksjon (f.eks. proteasehemmere);
 - andre infeksjonssykdommer (f.eks. griseofulvin);
 - høyt blodtrykk i blodårene i lungene, kjent som pulmonal arteriell hypertensjon (bosentan).
- Naturlegemidlet johannesurt (*hypericum perforatum*) kan også hindre Zoely i å virke ordentlig. Hvis du ønsker å bruke naturlegemidler som inneholder johannesurt mens du allerede bruker Zoely, må du først snakke med legen din.
- Dersom du tar legemidler eller naturlegemidler som kan gjøre Zoely mindre effektiv, bør du også bruke en barriereprevensjon (f.eks. kondom). Det andre legemidlet kan påvirke effekten av Zoely i opptil 28 dager etter at du har sluttet med legemidlet, det er derfor nødvendig å bruke barriereprevensjon i tillegg like lenge.
- Enkelte legemidler kan øke nivåene av virkestoffene i Zoely i blodet. Effektiviteten av p-pillen opprettholdes, men fortell det til legen din dersom du bruker soppdrepende medisiner som inneholder ketokonazol.
- Zoely kan også forstyrre virkningen av andre legemidler - slik som det antiepileptiske legemidlet lamotrigin.
- Hepatitt C-virus (HCV) kombinasjonsbehandlinger med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin; glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se avsnitt 4.4) kan forårsake endringer i resultatet av blodprøver på leverfunksjon (økning i leverenzymet ALAT) hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol. Zoely inneholder østradiol i stedet for etinyløstradiol. Det er ukjent om en økning i leverenzymet ALAT kan forekomme når Zoely brukes sammen med slik kombinasjonsbehandling mot HCV. Legen din vil gi deg råd.

Graviditet og amming

Zoely må ikke brukes av kvinner som er gravide eller som tror de kan være gravide.

Dersom du blir gravid mens du bruker Zoely, skal du slutte med Zoely umiddelbart og kontakte legen din.

Dersom du ønsker å slutte med Zoely fordi du ønsker å bli gravid, se avsnitt 3 «Hvis du slutter med Zoely».

Det anbefales vanligvis ikke å bruke Zoely under amming. Dersom du ønsker å bruke p-pillen mens du ammer, bør du snakke med legen din.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner:

Zoely har liten eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Zoely inneholder laktose

Zoely inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Zoely

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Når og hvordan tablettene skal tas

Blisterpakningen med Zoely inneholder 28 filmdrasjerte tabletter: 24 hvite tabletter med virkestoff (nummer 1-24) og 4 gule tabletter uten virkestoff (nummer 25-28).

Hver gang du starter på en ny blisterpakning med Zoely, tar du den hvite aktive tablett med nr 1 i det øverste venstre hjørnet (se «Start»). Fra de 7 klistremerkene med dagmerking velger du det som begynner med den dagen du starter (se den grå kolonnen). Hvis du for eksempel starter på en onsdag, bruker du den remsen med dagmerking som begynner med «ONS». Plasser remsen på blisterpakningen rett over raden med de hvite aktive tablettene der det står: «Plasser dagmerkingen her». Dette gjør at du kan sjekke om du har tatt din daglige tablett.

Ta en tablett hver dag til omtrent samme tid, om nødvendig med litt vann.

Følg retningen til pilene på blisterpakningen slik at de hvite aktive tablettene blir brukt først og så de gule placebotablettene.

Menstruasjonen din vil begynne i løpet av de 4 dagene du bruker placebotablettene (såkalt bortfallsblødning). Vanligvis vil den starte 2-3 dager etter at du har brukt den siste hvite aktive tablett og er kanskje ikke avsluttet før du har begynt på den neste blisterpakningen.

Start med din neste blisterpakning umiddelbart etter at du har brukt den siste gule placebotablett selv om menstruasjonen ikke er avsluttet. Dette betyr at du alltid vil begynne på en ny blisterpakning på den samme ukedagen og også at du vil få menstruasjon omtrent de samme dagene hver måned.

Noen kvinner får ikke menstruasjon hver måned når de bruker de gule placebotablettene. Dersom du har tatt Zoely hver dag ifølge instruksjonene, er det usannsynlig at du er gravid (se også pkt. 3 «Dersom én eller flere blødninger uteblir»).

Hvordan begynne på din første pakning med Zoely

Hvis du ikke har brukt et prevensjonsmiddel med hormoner i den foregående måneden.

Begynn med Zoely den første dagen i din menstruasjonssyklus, (dvs. den første dagen med menstruasjonsblødning). Hvis du begynner med Zoely på den første dagen med menstruasjonsblødning, er du umiddelbart beskyttet mot graviditet. Du trenger ikke å bruke tilleggsprevensjon.

Bytte fra en annen hormonell prevensjon av kombinasjonstypen (kombinasjons-p-pille, vaginalring eller plaster)

Du kan starte med Zoely helst dagen etter at du har tatt den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholder virkestoff) fra blisterpakningen med din nåværende p-pille (dette betyr at du ikke tar en tablettfri pause). Dersom din nåværende blisterpakning også inneholder inaktive (placebo) tabletter, kan du starte med Zoely dagen etter at du har tatt den siste **aktive** tablett (hvis du ikke er sikker på hvilke disse er, spør legen din eller apoteket). Du kan også starte med Zoely senere, men aldri senere enn dagen etter den tablettfrie perioden med din nåværende p-pille (eller dagen etter den siste inaktive tablett av din nåværende p-pille). Dersom du bytter fra en vaginalring eller et plaster, er det best å starte med Zoely den dagen du fjerner ringen eller plasteret. Du kan også starte senest den dagen du ville begynt å bruke den neste ringen eller plasteret.

Dersom du følger disse instruksene er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon. Hvis du er bekymret for om du er beskyttet eller ikke bør du snakke med legen din.

Ved bytte fra en minipille (progestogenpille)

Du kan bytte fra minipillen hvilken dag som helst og begynne med Zoely neste dag, men du må bruke en barrieremetode (f.eks. et kondom) som prevensjon de første 7 dagene du tar Zoely.

Ved bytte fra injeksjon av et progestogen, et implantat eller en hormonspiral

Start med å bruke Zoely den dagen du skulle hatt din neste injeksjon eller den dagen implantatet eller spiralen fjernes. Dersom du har samleie, må du passe på at du også bruker en barrieremetode som prevensjon de første 7 dagene du tar Zoely.

Etter fødsel

Du kan begynne med Zoely mellom dag 21 og 28 etter fødselen. Hvis du begynner senere enn dag 28, må du bruke en barrieremetode (f.eks. et kondom) som prevensjon de første 7 dagene du tar Zoely.

Hvis du har sex før du har startet med Zoely etter en fødsel, må du først forsikre deg om at du ikke er gravid eller du må vente til neste menstruasjon.

Dersom du ammer og ønsker å begynne med Zoely etter at du har fått barn, se avsnitt 2 «Graviditet og amming».

Spør legen din eller på apoteket hvis du er usikker på når du kan starte.

Etter spontanabort eller svangerskapsavbrudd

Følg rådene fra legen din.

Dersom du tar for mye av Zoely

Det har ikke vært noen rapporter om alvorlige skadelige effekter av å ta for mange Zoely tabletter på én gang. Dersom du har tatt flere tabletter på én gang kan du bli kvalm, kaste opp eller blø fra skjeden. Dersom du har tatt for mange Zoely-tabletter eller du oppdager at et barn har tatt noen tabletter, må du snakke med legen din eller apoteket.

Dersom du har glemt å ta Zoely

Det følgende rådet gjelder bare for glemte **hvite aktive** tabletter

- dersom du er **mindre enn 24 timer** for sen med å ta en tablett, er p-pillens beskyttelse mot graviditet opprettholdt. Ta tablettene så snart som mulig, og ta deretter de neste tablettene til vanlig tid.
- dersom du er **24 timer eller mer** for sen med å ta en tablett, kan p-pillens beskyttelse mot graviditet være redusert. Jo flere tabletter du har glemt, jo høyere er risikoen for å bli gravid. Det er spesielt høy risiko for å bli gravid dersom du har glemt **hvite aktive** tabletter på begynnelsen eller på slutten av blisterpakningen. Derfor må du følge reglene som gis nedenfor.

Inntak av hvite aktive tabletter dag 1-7 (se bilde og skjema)

Ta den glemte hvite aktive tablett så snart som mulig, selv om dette betyr at du må ta to tabletter samtidig og fortsett å ta den neste tablett til vanlig tid. Husk likevel å bruke en barrieremetode (f.eks. et kondom) som en ekstra forholdsregel inntil du har tatt tablettene riktig i 7 dager på rad. Dersom du hadde sex i uken før de glemte tablettene, er det en mulighet for at du kan bli eller er gravid. Kontakt derfor legen din umiddelbart hvis dette er tilfellet.

Inntak av hvite aktive tabletter dag 8-17 (se bilde og skjema)

Ta den sist glemte tablett så snart du husker det (selv om dette betyr at du tar to tabletter samtidig) og ta den neste tablett til vanlig tid. Dersom du har tatt tablettene riktig de 7 siste dagene før den glemte tablett, er beskyttelsen mot graviditet ikke nedsatt og du trenger ikke ta ekstra forholdsregler. Dersom du imidlertid har glemt mer enn 1 tablett, bruk en barrieremetode slik som kondom som en ekstra forholdsregel inntil du har tatt tablettene riktig i 7 dager på rad.

Inntak av hvite aktive tabletter dag 18-24 (se bilde og skjema)

Det er spesielt høy risiko for å bli gravid hvis du glemmer hvite aktive tabletter tett opptil perioden med placebotabletter. Ved å justere din plan for inntak av tabletter kan denne høyere risikoen unngås.

Følgende to valgmuligheter kan følges. Du trenger ikke ta ekstra forholdsregler dersom du har tatt tablettene dine riktig de siste 7 dagene før den glemte tablett. Dersom dette ikke er tilfelle, skal du følge den første av disse to valgmulighetene og bruke en barrieremetode (f.eks. et kondom) som en ekstra forholdsregel inntil du har tatt tablettene riktig 7 dager på rad.

Valgmulighet 1)

Ta den siste hvite aktive glemte tabletten så snart som mulig (selv om dette betyr at du må ta to tabletter samtidig) og fortsett med å ta den neste tabletten til vanlig tid. Begynn på den neste blisterpakningen så snart de hvite aktive tablettene på din nåværende blisterpakning er brukt opp og **dropp de gule placebotablettene**. Det kan hende du ikke får menstruasjon før du tar de gule placebotablettene fra slutten på den neste blisterpakningen, men du kan få en lett eller menstruasjonslignende blødning mens du tar de hvite aktive tablettene.

Valgmulighet 2)

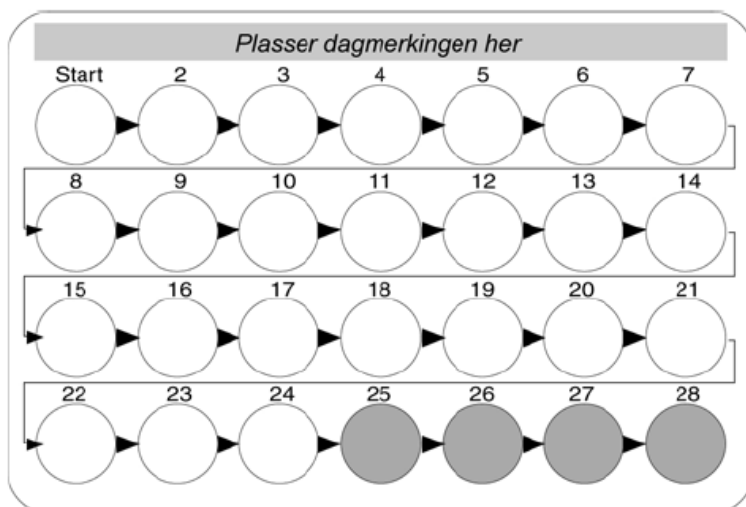
Slutt straks med de hvite aktive tablettene og begynn med de gule placebotablettene. Ta disse i maksimum 3 dager slik at det totale antall placebo pluss glemte hvite tabletter ikke blir mer enn 4. Start på den neste blisterpakningen når de gule placebotablettene er avsluttet.

Dersom du ikke kan huske hvor mange hvite aktive tabletter du har glemt, følg den første valgmuligheten, bruk en barrieremetode slik som kondom som ekstra forholdsregel inntil du har tatt tablettene dine riktig i 7 dager på rad, og kontakt legen din (da det kan hende du ikke har vært beskyttet mot graviditet). Dersom du har glemt å ta hvite aktive tabletter i en blisterpakning, og du ikke får den forventede månedlige blødningen mens du tar de gule placebotablettene fra den samme blisterpakningen, kan du være gravid. Du må kontakte legen din før du begynner på den nye blisterpakningen.

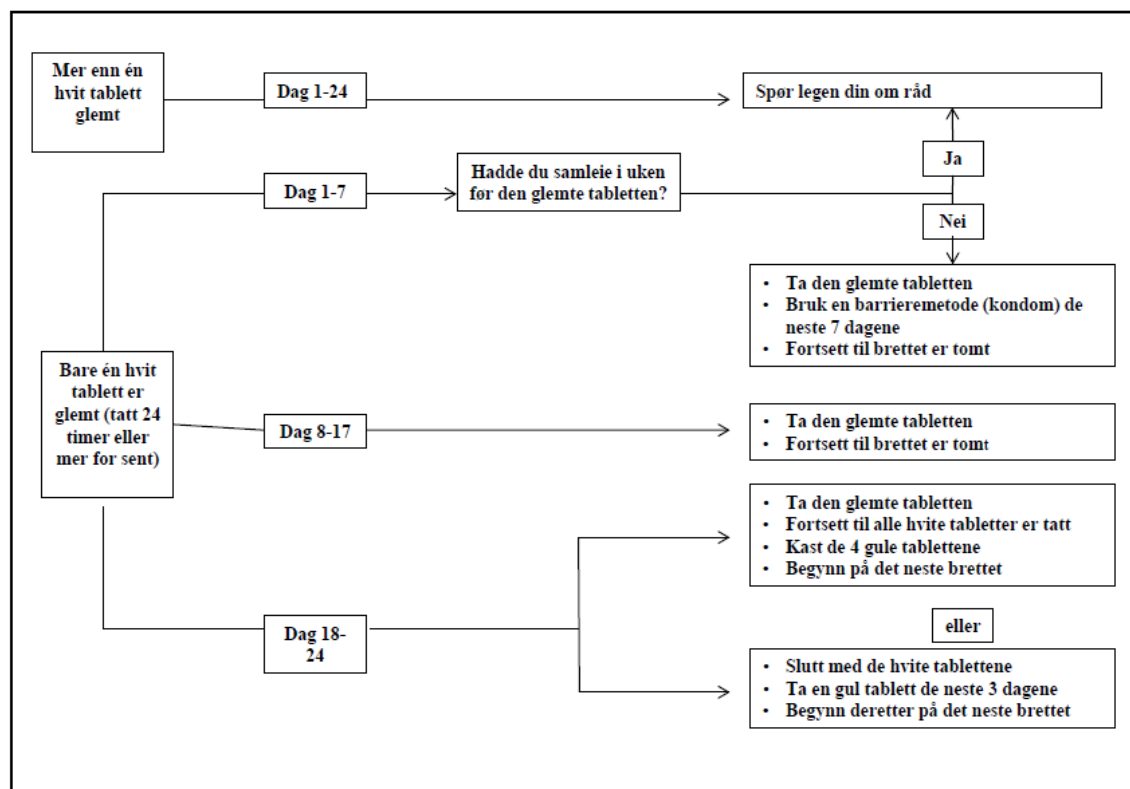
Følgende råd gjelder bare uteglemte gule placebotabletter er glemt

De siste 4 tablettene i den fjerde raden er placebotabletter som ikke inneholder virkestoff. Dersom du glemmer å ta en av disse tablettene, er beskyttelsen mot graviditet med Zoely opprettholdt. Kast den (de) gule placebotabletten(e) du glemt og begynn å ta tablettene i neste blisterpakning til vanlig tid.

Bilde



Tidsskjema: dersom du er 24 timer eller mer for sen med å ta hvite aktive tabletter



Dersom du kaster opp eller har kraftig diaré

Dersom du kaster opp innen 3-4 timer etter at du har tatt en hvit aktiv tablett eller du har kraftig diaré, er det en risiko for at virkestoffet i Zoely-tablettene ikke har blitt fullstendig tatt opp i kroppen din. Situasjonen er den samme som når du har glemt en aktiv hvit tablett. Etter oppkast eller diaré må du ta en annen aktiv tablett fra en reservepakning så snart som mulig. Hvis mulig må du ta den *innen 24 timer* etter at du normalt tar pillen din. Ta den neste tablett til vanlig tid. Dersom dette ikke er mulig eller 24 timer eller mer har gått, må du følge rådet som er gitt under «Dersom du har glemt å ta Zoely». Vennligst kontakt legen din dersom du har kraftig diaré.

De gule tablettenes er placebotabletter som ikke inneholder virkestoff. Dersom du kaster opp eller har kraftig diaré innen 3-4 timer etter å ha tatt en gul placebotablett, er beskyttelsen mot graviditet med Zoely opprettholdt.

Dersom du ønsker å utsette menstruasjonen

Selv om det ikke er anbefalt, kan du utsette menstruasjonen ved å ikke ta de gule placebotablettene fra den fjerde rekken, men begynne rett på en ny blisterpakning med Zoely. Du kan få en lett eller menstruasjonslignende blødning mens du bruker denne nye blisterpakningen. Når du ønsker at menstruasjonen skal begynne, i løpet av den andre blisterpakningen, slutter du å ta de hvite aktive tablettenes og begynner å ta de gule placebotablettene. Fullfør denne andre blisterpakningen ved å ta de 4 gule placebotablettene og start deretter med den neste (tredje) blisterpakningen. **Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, snakk med legen din eller apotek.**

Dersom du ønsker å endre første blødningsdag

Dersom du tar tablettenes i henhold til instruksjonene, så vil menstruasjonsblødningen din begynne i løpet av placebotablettperioden. Dersom du ønsker å endre den dagen, kan du redusere antall dager i placebotablettperioden – men aldri øke dem (4 er maksimum). Hvis du for eksempel begynner å ta de gule placebotablettene på en fredag og du ønsker å endre dette til tirsdag (3 dager tidligere), så må du begynne på en ny blisterpakning 3 dager tidligere enn vanlig. Det kan hende du ikke får noen blødning

i løpet av den forkortede placebotablettperioden. Du kan likevel få en lett eller menstruasjonslignende blødning mens du bruker de hvite aktive tablettene fra den neste blisterpakningen. **Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, snakk med legen din eller apotek.**

Dersom du får uventet blødning

Du kan få noe uregelmessig blødning (spotting eller gjennombruddsblødning) mellom menstruasjonsperiodene de aller første månedene med alle kombinasjonspiller. Det kan være nødvendig å bruke bind, men fortsett å ta tablettene som normalt. Uregelmessige blødninger fra skjeden vil vanligvis stoppe så snart kroppen din har tilpasset seg p-pillen (vanligvis etter ca. 3 måneder). Hvis blødningene fortsetter, blir kraftige eller starter igjen, må du informere legen din.

Dersom én eller flere blødninger uteblir

Kliniske studier med Zoely har vist at den vanlige månedlige blødningen av og til kan utebli etter dag 24.

- Dersom du har tatt alle tablettene riktig, og du ikke har kastet opp eller hatt kraftig diaré, er det svært usannsynlig at du er gravid. Fortsett med å ta Zoely som vanlig. Se også i avsnitt 3 «Dersom du kaster opp eller har kraftig diaré» eller i avsnitt 2 «Andre legemidler og Zoely».
- Dersom du **ikke** har tatt tablettene riktig, eller din forventede blødning uteblir to ganger på rad, kan du være gravid. Kontakt legen din umiddelbart. Ikke begynn på den neste blisterpakningen med Zoely før legen din har sjekket at du ikke er gravid.

Dersom du slutter med Zoely

Du kan slutte med Zoely når som helst. Dersom du ikke ønsker å bli gravid, må du først snakke med legen din om en annen prevensjonsmetode.

Dersom du ønsker å slutte med Zoely fordi du ønsker å bli gravid, er det best at du venter til du har hatt en naturlig menstruasjon før du forsøker å bli gravid. Dette vil hjelpe deg med å regne ut når babyen kan forventes.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du får noen bivirkninger, spesielt dersom de er alvorlige eller vedvarende, eller det skjer en forandring i din helsetilstand som du tror kan skyldes Zoely, så informer legen din om dette.

Det vil være en økt risiko for blodpropper i vener (venøs tromboembolisme (VTE)) eller blodpropper i arterier (arteriell tromboembolisme (ATE)) hos alle kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For mer detaljert informasjon om de ulike risikoene ved å ta kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, se avsnitt 2, «Hva du må vite før du bruker Zoely».

Følgende bivirkninger er rapportert hos kvinner som bruker Zoely:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- akne (uren hud)
- endrede menstruasjonsblødninger (f.eks. uteblivelse, uregelmessige)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- nedsatt interesse for sex; depresjon/nedstemthet; humørendringer
- hodepine eller migrene
- kvalme
- kraftige menstruasjonsblødninger; smerter i brystene; smerter i buken
- vektøkning

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- økt appetitt; væskeopphopning (ødem)

- hetetokter
- oppsvulmet mage (buk)
- økt svetting; hårfall; kløe; tørr hud; fet hud
- tunghet i armer og ben
- regelmessige, men sparsomme blødninger: større bryster; klump i brystet; melkeproduksjon uten å være gravid; premenstruelt syndrom; smerte under sex; tørrhet i skjeden eller ytre kjønnsorganer; kramper i livmoren
- irritabilitet
- økte leverenzymverdier

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- skadelig blodpropp i vene eller arterie, for eksempel:
 - i et ben eller en fot (dvs. DVT)
 - i en lunge (dvs. LE)
 - hjerteinfarkt
 - hjerneslag
 - et lite slag eller forbigående slaglignende symptomer kjent som transitorisk iskemisk anfall (TIA)
 - blodpropper i lever, mage/tarm, nyre eller øye.

Risikoen for å få en blodpropp kan være større hvis du har andre tilstander som øker denne risikoen. (Se avsnitt 2 for mer informasjon om de forholdene som øker risikoen for blodpropp og symptomene på blodpropp).

- nedsatt appetitt
- økt interesse for sex
- forstyrret oppmerksomhetsevne
- tørre øyne; intoleranse mot kontaktlinser
- tørrhet i munnen
- gulbrune pigmentflekker, for det meste i ansiktet; unormalt kraftig hårvekst
- lukt fra skjeden; ubehag i skjeden eller de ytre kjønnsorganene
- sult
- sykdom i galleblæren

Allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner har vært rapportert blant brukere av Zoely, men hyppigheten kan ikke beregnes basert på tilgjengelige data.

Ytterligere informasjon om den mulige bivirkningen endrede menstruasjonsblødninger (f.eks. fravær eller uregelmessig) ved bruk av Zoely er beskrevet i avsnitt 3 («Når og hvordan tablettene skal tas», «Dersom du får uventet blødning» og «Dersom én eller flere blødninger uteblir»).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zoely

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen etter EXP og på esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kombinasjonspiller (inkludert Zoely tabletter) som ikke er nødvendige lenger skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. De hormonelle virkestoffene i tablettene kan ha skadelige effekter dersom de når miljøet i vann. Returner dem til et apotek eller kast dem på en annen sikker måte i samsvar med nasjonale bestemmelser. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zoely

- Virkestoffer er: nomegestrolacetat og østradiol
Hvite aktive filmdrasjerte tabletter: Hver tablett inneholder 2,5 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg østradiol (som hemihydrat).
Gule filmdrasjerte placebotabletter: Tabletten inneholder ikke virkestoffer.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne (hvite aktive og gule filmdrasjerte placebotabletter):
Laktosemonohydrat (se avsnitt 2 «Zoely inneholder laktose»), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), krysspovidon (E1201), talkum (E553b), magnesiumstearat (E572) og kolloidal vannfri silika
Drasjering (hvite aktive filmdrasjerte tabletter):
Polyvinylalkohol,
(E1203), titandioksid (E 171), makrogol 3350 og talkum (E553b)
Drasjering (gule filmdrasjerte placebotabletter):
Polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b), gult jernoksid (E 172) og svart jernoksid (E 172)

Hvordan Zoely ser ut og innholdet i pakningen

De aktive filmdrasjerte tablettene er hvite og runde. De er merket med «ne» på begge sider. De filmdrasjerte placebotablettene er gule og runde. De er merket med «p» på begge sider. Zoely leveres i esker med blisterpakninger med 28 filmdrasjerte tabletter (24 hvite filmdrasjerte tabletter og 4 gule filmdrasjerte placebotabletter). Pakningsstørrelser: 28, 84, 168 og 364 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og www.felleskatalogen.no.

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for østradiol/nomegestrolacetat er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

I lys av tilgjengelige data fra kliniske studier på legemiddel-legemiddel-interaksjon mellom etinyløstradiol og direktevirkende antivirale midler brukt i hepatitt C-behandlinger, som fører til signifikant økning av leverenzymer, spesielt den nylig tilførte kontraindikasjonen mellom etinyløstradiol og sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir vedtatt under PSUSA-proseduren for klormadinon/etinyløstradiol¹ og utvidet til alle legemidler som inneholder etinyløstradiol ved en CMDh-beslutning², i tillegg til de tidligere anbefalingene om at ekstrapolerte legemiddel-legemiddel-interaksjoner mellom kombinasjoner av etinyløstradiol og anti-hepatitt C-virus (Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin) og Maviret (Glecaprevir/ pibrentasvir)) til legemidler som inneholder østradiol^{3, 4} og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en interaksjon mellom østradiol/nomegestrol og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir som fører til nedsatt leverfunksjon, er i det minste en rimelig mulighet. Produktinformasjonsoppdateringer er foreslått for å gjenspeile denne interaksjonen med Vosevi (4.4 og 4.5). Den eksisterende beskrivelsen av interaksjonen mellom Viekirax og nomegestrol/estradiol skal korrigeres ettersom under Viekiraxs utvikling var det studerte regimet *ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin* og ikke *ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir*^{5, 6}.

PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder nomegestrol / østradiol, skal oppdateres tilsvarende. Denne anbefalingen skal også gjelde for alle produkter som inneholder østradiol, spesielt SPC-kjerne for HRT.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for østradiol / nomegestrolacetat mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder østradiol / nomegestrolacetat er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

¹ PSUSA/00000679/202111

² EMA/CMDh/771810/2022

³ EMEA/H/C/001213/II/0038

⁴ PSUSA/00002182/202101

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_en.pdf

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/viekirax-epar-public-assessment-report_en.pdf