

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmovertrukket tablet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hvid, aktiv tablet indeholder 2,5 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg estradiol (hemihydrat).
Hver gul placebo-tablet indeholder ikke aktive stoffer.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En hvid filmovertrukket aktiv tablet indeholder 57,7 mg lactosemonohydrat.
En gul filmovertrukket placebo-tablet indeholder 61,8 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Den aktive tablet er hvid, rund og mærket 'ne' på begge sider.
Placebo-tabletten er gul, rund og mærket 'p' på begge sider.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Oral svangerskabsforebyggelse.

I forbindelse med beslutningen om at ordinere Zoely skal der tages hensyn til den enkelte kvindes nuværende risikofaktorer, især risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt hvordan risikoen for VTE med Zoely er sammenlignet med andre kombinerede hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

En tablet skal tages dagligt i 28 sammenhængende dage. Hver pakke starter med 24 hvide aktive tabletter, efterfulgt af 4 gule placebo-tabletter. En efterfølgende pakke påbegyndes umiddelbart efter at have afsluttet den foregående pakke, uden pause i den daglige tabletindtagelse og uanset tilstedeværelse eller fravær af blødning. Denne blødning starter sædvanligvis på 2. eller 3. dagen efter indtagelse af den sidste hvide tablet og er muligvis ikke ophørt, før næste pakke påbegyndes. Se også ”cykluskontrol” i pkt. 4.4.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke tilgængelige data vedrørende patienter med nyresvigt, men det er ikke sandsynligt, at nyresvigt kan påvirke eliminationen af nomegestrolacetat og estradiol.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke foretaget kliniske studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Da metaboliseringen af steroidhormoner kan være nedsat hos patienter med alvorlig leversygdom, er brugen af Zoely hos denne gruppe kvinder ikke indiceret, så længe leverfunktion-værdierne ikke er normaliseret (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Zoely hos børn og unge før menarchen.

Administration

Oral anvendelse.

Hvordan tages Zoely

Tabletterne skal tages hver dag på omtrent samme tid, uden hensyntagen til måltider. Tabletterne bør tages med noget væske efter behov, og i den rækkefølge som anvist på blisteren. Klistermærker med ugens 7 dage medfølger. Kvinden skal vælge det klistermærke, som starter med den ugedag, hvor hun begynder at tage tabletterne og derefter sætte det på blisteren.

Hvordan påbegyndes indtagelse af Zoely

Ingen forudgående indtagelse af et hormonelt antikonceptionsmiddel (inden for den seneste måned)

Tabletindtagelsen skal påbegyndes på dag 1 i kvindens menstruationscyklus (dvs. første menstruationsdag). Når man gør det, er det ikke nødvendigt med yderligere svangerskabsforebyggende foranstaltninger.

Ved skift fra et hormonelt antikonceptionsmiddel af kombinationstypen (p-pille, p-ring, p-plaster)

Kvinden bør starte med Zoely dagen efter indtagelse af den sidste aktive tablet (den sidste tablet indeholdende de aktive stoffer) af hendes tidligere p-pille, men senest dagen efter den sædvanlige tabletfrie periode eller perioden med placebo-tabletter med sin tidligere p-pille. I tilfælde hvor p-ring eller p-plaster har været brugt, bør kvinden begynde at bruge Zoely helst på dagen for fjernelsen, men senest når den næste p-ring eller p-plaster skulle have været brugt.

Ved skift fra rene gestagenpræparater (minipiller, implantat, injektion) eller fra et hormonholdigt intrauterint indlæg.

Kvinden kan skifte fra minipiller på hvilken som helst dag, og Zoely bør startes den følgende dag. Et implantat eller intrauterint indlæg kan fjernes en hvilken som helst dag, og Zoely bør påbegyndes den dag, hvor det er blevet fjernet. Når man skifter fra injektion, bør Zoely påbegyndes den dag, hvor næste injektion skulle være givet. I alle disse tilfælde skal kvinden rådes til at bruge en barrieremetode, indtil hun har taget de hvide tabletter i 7 sammenhængende dage.

Efter abort i 1. trimester

Kvinden kan påbegynde tabletindtagelsen straks. Gør hun det, er det ikke nødvendigt at tage yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

Efter fødsel eller abort i 2. trimester

Kvinden bør rådes til at starte tabletindtagelsen på dag 21-28 efter fødsel eller abort i 2. trimester. Starter kvinden senere, bør hun rådes til at benytte en barrieremetode samtidig i de første 7 dage af den hvide tablet-indtagelse. Har hun imidlertid allerede haft samleje, bør graviditet udelukkes, før den egentlige brug af p-piller, ellers skal kvinden afvente sin første menstruation. For ammende kvinder - se pkt. 4.6.

Administration af glemte tabletter

Følgende råd refererer kun til glemte hvide aktive tabletter:

Hvis det er mindre end 24 timer siden, at kvinden skulle have taget en aktiv tablet, nedsættes den kontrceptive beskyttelse ikke. Kvinden skal tage tableten, så snart hun husker det, og de resterende tabletter tages som normalt.

Hvis det er 24 timer eller mere siden, at kvinden skulle have taget en aktiv tablet, kan den kontrceptive beskyttelse være nedsat. Håndtering af glemte tabletter kan styres ved hjælp af følgende to grundlæggende regler:

- Der kræves 7 dages uafbrudt tabletindtagelse af de hvide tabletter for at opnå tilstrækkelig suppression af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.
- Jo flere 'hvide aktive tabletter' som glemmes, og jo tættere de glemte tabletter er på de 4 gule placebo-tabletter, jo større er risikoen for graviditet.

Dag 1-7

Kvinden skal tage den sidst glemte hvide tablet, så snart hun husker det, selv hvis dette betyder, at hun tager to tabletter samtidigt. Derefter skal hun fortsat tage tabletterne til den sædvanlige tid. Derudover skal der bruges en barrieremetode som for eksempel kondom, indtil hun har gennemført 7 dages uafbrudt tabletindtagelse af de hvide tabletter. Hvis hun havde samleje i løbet af de foregående 7 dage, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

Dag 8-17

Kvinden skal tage den sidst glemte hvide tablet, så snart hun husker det, selv hvis dette betyder, at hun tager to tabletter samtidigt. Derefter skal hun fortsat tage tabletterne til den sædvanlige tid. Hvis kvinden har taget sine tabletter korrekt i de 7 dage før den først glemte tablet, er der ikke grund til at bruge yderligere præventionsmidler. Hvis hun derimod har glemt mere end 1 tablet, skal kvinden rådes til at bruge yderligere beskyttelse, indtil hun har gennemført 7 dages uafbrudt tabletindtagelse af de hvide tabletter.

Dag 18-24

Risikoen for nedsat sikkerhed er overhængende på grund af den kommende gule placebo-tabletfase. Nedsat svangerskabsforebyggende beskyttelse kan dog stadig undgås ved at justere tabletindtaget. Ved at holde sig til en af følgende to muligheder, er der derfor ikke grund til at bruge yderligere præventionsmidler, forudsat at kvinden i de 7 dage forud for den første glemte tablet har taget alle tabletter korrekt. Hvis dette ikke er tilfældet, skal hun følge den første af disse to muligheder og ligeledes bruge yderligere beskyttelse i de næste 7 dage.

- 1 Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun husker det, selv hvis dette betyder, at hun tager to tabletter samtidigt. Derefter fortsætter hun med at tage tabletterne til sædvanlig tid, indtil de aktive tabletter er brugt op. De 4 placebo-tabletter fra sidste række skal kasseres. Den næste blisterpakke skal påbegyndes med det samme. Der er ikke sandsynlighed for, at kvinden får bortfaldsblødning før slutningen af de aktive tabletter i anden pakke, men hun kan opleve pletblødninger eller gennembrudsblødning på dage, hvor hun tager tabletter.
- 2 Kvinden kan også tilrådes at ophøre med at tage de aktive tabletter fra det aktuelle blisterkort. Derefter skal hun tage placebo-tabletter fra den sidste række i højst 3 dage, således at det samlede antal placebo-tabletter plus de glemte hvide aktive tabletter ikke overstiger 4, og derefter fortsætte med den næste blisterpakke.

Hvis kvinden har glemt en eller flere tabletter og efterfølgende ikke får bortfaldsblødning under placebo-tabletfasen, skal muligheden for graviditet tages i betragtning.

Bemærk: Hvis kvinden ikke er sikker på antallet af eller farven på de glemte tabletter og hvilket råd, hun skal følge, skal hun anvende en barrieremetode, indtil hun har gennemført 7 dages uafbrudt tabletindtagelse af de hvide aktive tabletter.

Følgende råd gælder kun glemte gule placebo-tabletter

Den kontrceptive effekt er ikke reduceret. Gule tabletter fra den sidste (4.) række af blisterkortet kan udelades. Dog bør den glemte tablet kasseres for at undgå utilsigtet forlængelse af placebo-tablet fasen.

Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale lidelser (f.eks. opkastning eller diarré) sker der muligvis ikke en fuldstændig absorption, og der bør anvendes andre svangerskabsforebyggende metoder.

Hvis opkastning indtræffer indenfor 3-4 timer efter indtagelse af en hvid tablet, skal tabletten anses for at være tabt og en ny tablet tages så hurtigt som muligt. Den nye tablet skal om muligt tages inden for 24 timer fra det tidspunkt, hvor tabletten normalt tages. Den næste tablet skal derefter tages til sædvanlig tid. Hvis der er gået 24 timer eller mere siden sidste tabletindtagelse, er rådet i pkt. 4.2 "Administration af glemte tabletter" gældende. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin normale tidsplan for tabletindtagelsen, skal hun tage de(n) ekstra hvide tablet(ter) fra en anden pakke.

Hvordan fremskyndes eller udskydes menstruationen

For at udskyde menstruationen bør kvinden fortsætte med det næste blisterkort af Zoely uden at tage de gule tabletter fra den nuværende pakke. Udskydelse af menstruationen kan fortsættes så længe som ønsket, indtil slutningen af de hvide aktive tabletter i den anden pakke. Regelmæssig indtagelse af Zoely genoptages, efter at de gule tabletter i den anden pakke er blevet taget.

Under udskydelse af menstruationen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning.

For at fremskynde menstruationen til en anden ugedag, end den kvinden er vant til med den nuværende tabletindtagelse, kan hun rådes til at forkorte den kommende periode med gule placebo-tabletter med maksimum 4 dage. Jo kortere pausen er, jo større er risikoen for, at hun ikke får sin menstruation og vil få gennembrudsblødning og pletblødning ved indtagelse af den næste pakke (som det også er tilfældet ved udskydelse af menstruationen).

4.3 Kontraindikationer

Kombinerede hormonelle præventionsmidler må ikke anvendes, hvis følgende tilstande foreligger. Skulle nogle af disse tilstande opstå for første gang under brugen af Zoely, skal lægemidlet straks seponeres:

- Forekomst af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE).
 - Venøs tromboemboli - nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE]).
 - Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. aktiveret protein C (APC)-resistens (inklusive faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel.
 - Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4).
 - En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af mange risikofaktorer (se pkt. 4.4).
- Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
 - Arteriel tromboemboli – nuværende ATE, tidligere ATE (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptom (f.eks. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptom (f.eks. transitorisk cerebral iskæmi [TIA]).
 - Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid-antistoffer (anticardiolipin-antistoffer, lupusantikoagulans).
 - Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
 - En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - svær hypertension
 - svær dyslipoproteinæmi.
- Nuværende pancreatitis eller tidligere pancreatitis med samtidig svær hypertriglyceridæmi.
- Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktionsværdierne ikke er normaliserede.
- Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).

- Kendte eller mistænkte maligne tilstande som er påvirkelige af kønshormoner (f.eks. i genitalia eller mammae).
- Meningeom eller tidligere meningeomer.
- Udiagnostiseret vaginalblødning.
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal Zoelys egnethed drøftes med kvinden.

Kvinden skal informeres om, at i tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal hun kontakte egen læge for at beslutte, om Zoely bør seponeres. Alle de nedenstående informationer er baseret på epidemiologiske data gældende for kombinerede hormonelle præventionsmidler indeholdende ethinylestradiol og gælder for Zoely.

Risiko for venøs tromboemboli (VTE)

- Brug af kombinerede hormonelle præventionsmidler øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen brug. **Præparater indeholdende levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Zoely kan medføre en risiko for VTE i samme omfang som observeret med hormonelle præventionsmidler indeholdende levonorgestrel. Beslutningen om at anvende et andet præparat end et præparat med den laveste risiko for VTE, bør først træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE ved anvendelse af kombinerede hormonelle præventionsmidler, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år et sådant præparat anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når anvendelsen af et kombineret hormonelt præventionsmiddel genoptages efter en pause på 4 uger eller mere.**
- Hos kvinder, der ikke anvender et kombineret hormonelt præventionsmiddel og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle VTE i løbet af en periode på et år. Hos den enkelte kvinde kan risikoen dog være meget højere afhængigt af hendes tilgrundliggende risikofaktorer (se nedenfor).
- Epidemiologiske studier hos kvinder, der anvender lav-dosis (< 50 mikrogram ethinylestradiol) kombinerede hormonelle præventionsmidler har vist, at ud af 10.000 kvinder vil mellem 6 og 12 udvikle VTE inden for et år.
- Det estimeres, at ud af 10.000 kvinder, som anvender kombinerede hormonelle præventionsmidler indeholdende levonorgestrel, vil ca. 6¹ udvikle VTE inden for et år.
- Antallet af VTE'er pr. år med lavdosis kombinerede hormonelle præventionsmidler er mindre end det forventede antal hos kvinder under graviditet eller i postpartumperioden.
- VTE kan være dødelig i 1-2 % af tilfældene.
- Yderst sjældent er der rapporteret om trombose i andre blodkar hos brugere af kombinerede hormonelle præventionsmidler, f.eks. hepatiske, mesenteriale, renale eller retinale vener og arterier.

Risikofaktorer for VTE

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos brugere af kombinerede hormonelle præventionsmidler kan øges væsentligt hos kvinder med yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabellen).

Zoely er kontraindiceret, hvis en kvinde har flere risikofaktorer, som giver hende en høj risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end en risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de enkelte faktorer – i så fald skal kvindens samlede risiko for VTE

¹ Det midterste punkt i intervallet på 5-7 pr. 10.000 kvindeår baseret på en relativ risiko for kombinerede hormonelle præventionsmidler indeholdende levonorgestrel *versus* ingen brug på ca. 2,3 til 3,6

tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

Tablet: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (body mass index over 30 kg/m ²)	Risikoen stiger væsentligt i takt med, at BMI stiger. Specielt vigtigt at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer.
Langvarig immobilisering, større operation, enhver operation i benene eller pelvis, neurokirurgi eller større trauma Bemærk: Midlertidig immobilisering, inklusive flyrejser > 4 timer, kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer.	I disse situationer tilrådes det at stoppe med at anvende tabletten (i tilfælde af elektiv operation mindst fire uger før) og ikke at genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig mobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at undgå uønsket graviditet. Antitrombotisk behandling bør overvejes, hvis behandlingen med Zoely ikke er seponeret på forhånd.
Positiv familiær disposition (venøs tromboemboli hos søskende eller forældre, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år)	Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist, der kan rådgive hende, før hun beslutter sig for at bruge et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Andre medicinske tilstande associeret med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohn's sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi
Stigende alder	Især over 35 år

- Der er ingen konsensus om den mulige rolle af varikøse vener og overfladisk tromboflebitis på fremkomsten eller progressionen af venøs tromboemboli.
- Den øgede risiko for tromboemboli under graviditet og især under puerperiet på 6 uger skal tages i betragtning (for yderligere information om "Graviditet og amning", se pkt. 4.6).

Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)

Kvinderne skal informeres om straks at søge lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle lægen eller sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

- ensidig hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet;
- smerter eller ømhed i benet, som eventuelt kun kan mærkes, når kvinden står eller går;
- øget varme i det berørte ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

- pludselig opstået uforklarlig åndenød eller hurtig vejrtrækning;
- pludselig opstået hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse;
- stærke brystmerter;
- svær ørthed eller svimmelhed;
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. “åndenød”, “hoste”) er uspecifikke og kan misfortolkes som værende mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner). Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludselig opstået smerte, hævelse og blålig misfarvning af en ekstremitet. Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne variere fra sløret syn uden smerter, til senere synstab. Nogle gange kan synstabet forekomme næsten øjeblikkeligt.

Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)

Epidemiologiske studier har forbundet anvendelsen af kombinerede hormonelle præventionsmidler med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller for cerebrovaskulær hændelse (f.eks. transitorisk cerebral iskæmi, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for ATE

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller for en cerebrovaskulær hændelse hos brugere af kombinerede hormonelle præventionsmidler stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabellen). Zoely er kontraindiceret, hvis en kvinde har en alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende for en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end en risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de enkelte faktorer – i så fald skal kvindens samlede risiko for ATE tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

Tablet: Risikofaktorer for ATE

Risikofaktor	Kommentar
Stigende alder	Især over 35 år
Rygning	Kvinder bør frarådes at ryge, hvis de ønsker at anvende et kombineret hormonelt præventionsmiddel. Kvinder over 35 år, som fortsat ryger, bør stærkt tilrådes at anvende en anden præventionsmetode.
Hypertension	
Fedme (<i>body mass index</i> over 30 kg/m ²)	Risikoen stiger væsentligt i takt med, at BMI stiger. Dette er især vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer.
Positiv familiær disposition (arteriel tromboemboli hos søskende eller forældre, især i en relativt ung alder, f.eks. under 50 år)	Hvis der er formodning om arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist, der kan rådgive hende, før hun beslutter sig for at bruge et kombineret hormonelt præventionsmiddel.
Migræne	Øget anfaldsfrekvens eller sværhedsgrad af migræneanfald under brug af kombinerede hormonelle præventionsmidler (hvilket kan være et prodromalsymptom på en cerebrovaskulær hændelse) kan være en grund til øjeblikkelig seponering.
Andre medicinske tilstande, som er forbundet med uønskede vaskulære hændelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus

Symptomer på ATE

Kvinderne bør informeres om straks at søge lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle lægen eller sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

- pludseligt opstået følelsesløshed eller slaphed i ansigtet, armen eller benet, især i den ene side af kroppen;
- pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordinationsevne;
- pludseligt opstået forvirring, talebesvær eller opfattelsesproblemer;
- pludseligt opståede synsproblemer på det ene øje eller på begge øjne;
- pludseligt opstået kraftig eller vedvarende hovedpine uden kendt årsag;
- bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden kramper.

Forbigående symptomer indikerer, at hændelsen er transitorisk cerebral iskæmi.

Symptomer på et myokardieinfarkt (MI) kan omfatte:

- smerte, ubehag, trykken, tyngdefornemmelse, klemmende fornemmelse eller følelse af oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet;
- ubehag strålende ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven;
- mæthedfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningfornemmelse;
- svedtendens, kvalme, opkastning eller svimmelhed;
- ekstrem mæthed, angstfornemmelse eller åndenød;
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Tumorer

- En øget risiko for livmoderhalskræft hos langtidsbrugere af p-piller (> 5 år) er vist i nogle epidemiologiske studier, men der er fortsat uenighed om, i hvilken udstrækning dette fund skyldes konfunderende virkninger som seksuel adfærd og andre faktorer som human papilloma virus (HPV). Der er ikke tilgængelige data vedrørende risikoen for livmoderhalskræft hos brugere af Zoely.
- Ved brugen af høj-dosis p-piller (50 mikrogram ethinylestradiol) reduceres risikoen for endometrie- og ovariecancer. Hvorvidt dette også gælder for 17β -estradiol-indeholdende p-piller mangler at blive bekræftet.
- En meta-analyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, som bruger p-piller, har en let øget risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Denne øgede risiko falder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-piller. Eftersom brystcancer er sjælden hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere p-pillebrugere lille i forhold til risikoen for brystcancer i hele deres levetid. Brystcancer diagnosticeret hos p-pillebrugere har tendens til at være mindre klinisk fremskreden end brystcancer hos ikke p-pillebrugere. Den observerede øgede risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystcancer hos p-pillebrugere, de biologiske virkninger af p-piller eller en kombination af begge.
- Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer, og endnu sjældnere om tilfælde af maligne levertumorer hos p-pillebrugere. I enkeltstående tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intraabdominale blødninger. En levertumor bør derfor tages i betragtning som differentialdiagnose, hvis der optræder stærke smerter i det øvre abdomen, ved leverforstørrelse eller ved tegn på intraabdominal blødning hos kvinder, som anvender p-piller.

Meningeom

Forekomst af meningeom (en eller flere tumorer) er rapporteret i forbindelse med brugen af nomegestrolacetat, især ved høje doser og til længerevarende brug (flere år). Hvis en patient diagnosticeres med meningeom, skal al behandling indeholdende nomegestrolacetat stoppes som en forsigtighedsregel.

Der er noget evidens for, at risikoen for meningeom kan falde efter seponeringen af behandlingen med nomegestrolacetat.

Hepatitis C

- I kliniske studier med det kombinerede regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir til hepatitis C-virus (hcv), var forhøjet ALAT-niveau over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Desuden blev der også hos patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir observeret forhøjet ALAT hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler, som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tager østrogen-holdige lægemidler, med undtagelse af ethinylestradiol, som for eksempel estradiol, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogener; på grund af det begrænsede antal kvinder, der tager disse andre østrogener, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af det kombinerede behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, samt regimet glecaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Andre tilstande

- Kvinder med hypertriglyceridæmi eller familiær disposition herfor, kan have en øget risiko for pancreatitis, når de anvender p-piller.
- Selv om der er rapporteret om små stigninger i blodtrykket hos mange kvinder, som anvender p-piller, er klinisk betydende blodtryksstigninger sjældne. Der er ikke fastslået en sammenhæng mellem anvendelse af p-piller og hypertension. Hvis klinisk betydende hypertension udvikles under anvendelse af p-piller, bør lægen suspendere tabletterne og behandle hypertensionen. Behandlingen med p-piller kan genoptages, når normale værdier er opnået med antihypertensiv behandling.
- Det er rapporteret, at følgende tilstande er opstået eller er blevet forværret under såvel graviditet som anvendelse af p-piller, men beviset for en sammenhæng med brugen af p-piller er usikker: Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase; galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; høretab forårsaget af otosklerose.
- Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomer på arvelig eller erhvervet angioødem.
- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen kan nødvendiggøre ophør af p-piller indtil leverfunktionsværdierne er normaliserede. Ved tilbagefald af kolestatisk gulsot som er indtrådt første gang under graviditet eller tidligere brug af kønshormoner, bør p-pillerne seponeres.
- Selvom p-piller kan have indvirkning på den perifere insulin resistens og glukosetolerance, er der ingen dokumentation for et behov for at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere der bruger lavdosis p-piller (indeholdende < 0,05 mg ethinylestradiol). Dog bør diabetiske kvinder observeres omhyggeligt mens de tager p-piller, især i de første måneder af anvendelsen.
- Crohn's sygdom, ulcerativ colitis og forværring af depression er blevet forbundet med brugen af p-piller.
- Chloasma kan lejlighedsvist optræde, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med en tendens til chloasma bør undgå sollys eller ultraviolet stråling, mens de anvender p-piller.
- Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

Lægeundersøgelse/konsultation

Før start eller genoptagelse af behandling med Zoely, skal der optages fuldstændig anamnese (inkl. familieanamnese) og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket skal måles og der skal udføres en lægeundersøgelse i henhold til kontraindikationer (se pkt. 4.3) og advarsler (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på oplysningerne om venøs og arteriel trombose, herunder risikoen ved Zoely sammenlignet med andre kombinerede hormonelle præventionsmidler, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, og hvad kvinden skal gøre ved en mistanke om trombose.

Kvinden bør rådes til omhyggeligt at læse indlægssedlen og følge de givne råd. Hyppigheden og typen af yderligere periodisk kontrol bør baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses til den enkelte kvinde.

Kvinden bør informeres om, at hormonelle p-piller ikke beskytter mod human immundefektvirus (hiv) infektioner (som kan forårsage erhvervet immundefektsyndrom [aids]) eller andre seksuelt overførte sygdomme.

Nedsat virkning

P-pillernes virkning kan være nedsat i tilfælde af f.eks. glemte tabletter (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser under indtagelse af aktive tabletter (se pkt. 4.2) eller samtidig indtagelse af andre lægemidler, som nedsætter plasmakoncentrationerne af nomegestrolacetat og/eller estradiol (se pkt. 4.5).

Cykluskontrol

I forbindelse med indtagelse af alle typer p-piller kan der optræde uregelmæssig blødning (pletblødning og gennembrudsblødning), især i løbet af de første måneder. Derfor er det kun relevant at evaluere forekomsten af uregelmæssig blødning efter en tilpasningsperiode på ca. 3 cyklusser. Procentdelen af kvinder, der tager Zoely og oplever intracyklisk blødning efter denne tilpasningsperiode lå mellem 15 og 20 %.

Hvis blødningsuregelmæssighederne fortsætter eller opstår efter tidligere regelmæssige cyklusser, bør man overveje ikke-hormonale årsager, og der bør tages tilstrækkelige, diagnostiske forholdsregler for at udelukke malignitet eller graviditet. Dette kan omfatte udskrabning.

Varigheden af blødningerne hos kvinder, der tog Zoely, var i gennemsnit 3-4 dage. Brugere af Zoely kan også opleve udeblivende menstruationsblødning, selv om de ikke er gravide. I kliniske studier strakte manglende menstruationsblødning sig fra 18 % til 32 % over de første 1-12 cyklusser. I sådanne tilfælde var manglende menstruationsblødning ikke forbundet med en højere forekomst af gennembrudsblødning/pletblødning i de efterfølgende cyklusser. 4,6 % af kvinderne havde ikke menstruationsblødning i de første tre cyklusser ved brug. Hyppigheden af udeblivelse af menstruationsblødning i senere cyklusser var høj og strakte sig fra 76 % til 87 % af kvinderne i denne undergruppe. 28 % af kvinderne oplevede udeblivelse af menstruationsblødning i mindst en af cyklusser 2., 3. eller 4. med flere tilfælde af udeblivelse af menstruationsblødning i de senere cyklusser ved brug, som strakte sig fra 51 % til 62 %.

Hvis fravær af menstruationsblødning indtræffer og Zoely er blevet taget i henhold til instruktionerne beskrevet i pkt. 4.2, er det usandsynligt, at kvinden er gravid. Dog skal graviditet udelukkes, før brugen af Zoely kan fortsættes, hvis Zoely ikke er blevet taget som anvist, eller hvis to efterfølgende menstruationsblødninger udebliver.

Pædiatrisk population

Det vides ikke, om indholdet af estradiol i Zoely er tilstrækkeligt til at opretholde passende niveauer af estradiol hos unge, især ved knoglemasse tilvækst (se pkt. 5.2).

Laboratorieprøver

Brugen af kontrceptive steroider kan vanskeliggøre tolkningen af visse laboratorieprøver, inklusive biokemiske parametre for lever-, thyreoidea-, binyre- og nyrefunktionen; plasmakoncentrationerne for (transport) proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin, lipid/lipoproteinfraktioner, parametre for kulhydratmetabolismen og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringen af værdierne forbliver dog sædvanligvis inden for normalvariationerne.

Hjælpstoffer

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner

Bemærk: Produktresuméet for samtidigt administrerede lægemidler skal læses med henblik på at identificere potentielle interaktioner.

Andre lægemidlers indvirkning på Zoely

Interaktioner mellem orale præventionsmidler og enzymfremkaldende lægemidler kan føre til gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Levermetabolisme: Der kan opstå interaktioner med stoffer, som inducerer CYP450-zymer, hvilket kan reducere koncentrationen af kønshormoner og formindske effektiviteten af kombinerede orale præventionsmidler, inklusive Zoely. Disse stoffer forekommer hovedsageligt ved anti-epileptika (f.eks. carbamazepin, topiramid, phenytoin, phenobarbital, primidon, oxcarbazepin, felbammat); antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, griseofulvin); naturlægemidlet perikon, bosentan og hiv- eller hcv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, boceprevir, telaprevir) og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (f.eks. efavirenz).

Enzyminduktion kan allerede ses efter nogle få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses normalt inden for få uger. Efter ophør med behandling med lægemidlet kan enzyminduktion være opretholdt i omkring 28 dage.

En barrieremetode skal også anvendes i perioden med samtidig anvendelse af et enzym-inducerende lægemiddel og i 28 dage efter seponering af dette lægemiddel. I tilfælde af langvarig behandling med hepatiske enzym-inducerende stoffer bør anden præventionsmetode overvejes.

Hvis den samtidige behandling med lægemidlet forsætter efter, at kvinden har taget den sidste aktive tablet i den aktuelle blisterpakning, skal hun fortsætte med den næste blisterpakning med det samme uden den sædvanlige periode med placebotabletter.

Samtidig administration af potente (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin) eller moderate (f.eks. fluconazol, diltiazem, erythromycin) CYP3A4-hæmmere kan øge serumkoncentrationerne af østrogen eller gestagener.

Der er ikke udført lægemiddel-interaktionsundersøgelser med Zoely, men to studier med henholdsvis rifampicin og ketoconazol, blev udført med en højere doseret nomegestrolacetat/estradiol-kombination (nomegestrolacetat 3,75 mg + 1,5 mg estradiol) hos postmenopausale kvinder. Samtidig brug af rifampicin formindsker $AUC_{0-\infty}$ for nomegestrolacetat med 95 % and forøger $AUC_{0-\infty}$ for estradiol med 25 %. Samtidig brug af ketoconazole (enkelt dosis på 200 mg) modificerer ikke estradiol metabolisme, hvorimod en øgning i maksimalkoncentrationen (85 %) og $AUC_{0-\infty}$ (115 %) af nomegestrolacetat blev fundet, men uden klinisk relevans. Samme konklusioner forventes hos kvinder med fødedygtigt potentiale.

Zoelys indvirkning på andre lægemidler

Præventionsmidler, der indeholder ethinylestradiol, kan sænke koncentrationen af lamotrigin med cirka 50%. Man skal især være opmærksom, når der initieres et kombineret præventionsmiddel, selv med estradiol, hos en velmedicineret kvinde, som får lamotrigin.

Andre interaktioner

I kliniske studier med det kombinerede hcv-behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uden dasabuvir var forhøjede ALAT-niveauer over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tager østrogen-holdige lægemidler, med undtagelse af ethinylestradiol, som for eksempel estradiol, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogen; på grund af det begrænsede antal kvinder, der tager

disse andre østrogen, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af det kombinerede behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, samt regimet glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4)..

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Zoely er ikke indiceret under graviditet.

Hvis graviditet forekommer, mens Zoely tages, skal indtagelse af tabletterne stoppes. De fleste epidemiologiske studier har dog hverken vist en øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som tog ethinylestradiol p-piller før graviditeten eller en teratogen virkning ved uforvarende indtagelse af ethinylestradiol p-piller tidligt i graviditeten.

Kliniske data fra anvendelse af Zoely hos et begrænset antal gravide kvinder indikerer ingen bivirkninger på fosteret eller den nyfødte.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved nomegestrol acetat/estradiol-kombinationen (se prækliniske sikkerhedsdata, pkt. 5.3)

Den forhøjede risiko for VTE i postpartumperioden bør tages i betragtning, når behandlingen med Zoely genoptages (se pkt. 4.2 og 4.4)

Amning

Små mængder af kontrceptive steroider og/eller deres metabolitter kan blive udskilt i modermælken, men der er intet, som tyder på, at dette har en skadelig indvirkning på spædbarnets sundhedstilstand.

Amningen kan blive påvirket af p-piller, eftersom de kan nedsætte mængden og ændre sammensætningen af modermælken. Brugen af p-piller bør derfor generelt ikke anbefales, indtil den ammende moder har afvænnnet barnet fuldstændigt og en alternativ præventionsmetode bør foreslås til kvinder, der ønsker at amme.

Fertilitet

Zoely er indiceret til svangerskabsforebyggelse. For information om tilbagevenden af fertilitet se pkt. 5.1.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zoely påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Seks kliniske multicenterstudier af op til et års varighed blev brugt til at vurdere sikkerheden af Zoely. I alt 3.434 kvinder i alderen 18-50 år blev inkluderet og gennemførte 33.828 cyklusser.

De hyppigst indberettede bivirkninger i disse kliniske studier var akne (15,4 %) og uregelmæssig bortfaldsblødning (9,8 %).

Der er set en øget risiko for venøs og arteriel tromboemboli med alvorlige bivirkninger til følge ved brug af kombinerede hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabel

Mulige relaterede bivirkninger, der er blevet rapporteret i kliniske studier eller efter markedsføring med Zoely, er anført i tabellen nedenfor.

Bivirkninger er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasse og grupperet efter hyppighed ud fra følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tabel: Bivirkningsliste

Systemorganklasse	Bivirkning i MedDRA Term ¹			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Metabolisme og ernæring			øget appetit, væskeophobning	nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser		nedsat libido, depression/ nedtrykthed, følelsesmæssig ændring		øget libido
Nervesystemet		hovedpine, migræne		cerebrovaskulær hændelse, transitorisk cerebral iskæmi, opmærksomhedsforstyrrelser
Øjne				kontaktlinseintolerance/tørre øjne
Vaskulære sygdomme			hedeture	venøs tromboemboli
Mave-tarm-kanalen		kvalme	abdominal udspiling	tør mund
Lever og galdeveje				cholelithiasis, cholecystitis
Hud og subkutane væv	akne		hyperhydrose, alopeci, pruritus, tør hud, seborre	chloasma, hypertrikose
Knogler, led, muskler og bindevæv			følelse af tyngde	
Det reproduktive system og mammae	unormale blødninger	metroragi, menoragi, brystmerter, bækkenmerter	hypomenorrhoe a, bryst hævelse, galaktoré, uterine spasmer, præmenstruelt syndrom, større bryster, dyspareuni, vulvovaginal tørhed	vaginal lugt, vulvovaginal ubehag
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			irritabilitet, ødem	sult
Undersøgelser		vægtøgning	forhøjelse af leverenzymmer	

¹Den mest passende MedDRA term til at beskrive en bestemt bivirkning er anført. Synonymer eller relaterede tilstande er ikke anført, men bør også tages i betragtning.

Ud over de ovenfor nævnte bivirkninger er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos brugere af Zoely (hyppighed ikke kendt).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er observeret en øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi, venøs trombose og lungeemboli, hos kvinder, der anvender kombinerede hormonelle præventionsmidler. Dette er beskrevet nærmere i pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Flere doser på op til fem gange den daglige dosis af Zoely og enkeltdoser på op til 40 gange den daglige dosis af nomegestrolacetat alene har været anvendt til kvinder uden grund til bekymring om sikkerheden. På grundlag af de generelle erfaringer med kombinerede orale præventionsmidler, kan følgende symptomer forekomme: kvalme, opkastning og hos unge piger let vaginal blødning. Der findes ingen modgift, og yderligere behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gestagener og østrogen, faste kombinationer, ATC-kode: G03A- A14

Virkningsmekanisme

Nomegestrolacetat er en meget selektiv progesteragen, som stammer fra det naturligt forekommende steroidhormon, progesteron. Nomegestrolacetat har en stærk affinitet til den humane progesteronreceptor og har en anti-gonadotrop aktivitet, en progesteronreceptor medieret anti-estrogen aktivitet, en moderat anti-androgen aktivitet, og har ingen østrogen-, androgen-, glucokortikoid- eller mineralokortikoidaktivitet.

Det østrogen som Zoely indeholder, er 17 β -estradiol, et østrogen identisk med det endogene humane 17 β -estradiol.

Den præventive effekt af Zoely er baseret på interaktionen af forskellige faktorer. Heraf er den vigtigste, der ses, hæmningen af ægløsningen og ændringer i den cervikale sekretion.

Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede ublindede komparative effekt-sikkerhedsstudier er over 3.200 kvinder blevet behandlet i op til 13 sammenhængende cyklusser med Zoely og mere end 1.000 kvinder behandlet med 3 mg drospirenone – 30 μ g ethinylestradiol (21/7 regime). I gruppen behandlet med Zoely var akne rapporteret hos 15,4 % af kvinderne (versus 7,9 % i kontrolgruppen), vægtøgning var rapporteret hos 8,6 % af kvinderne (versus 5,7 % i kontrolgruppen) og unormale blødninger (især udeblivelse af menstruationsblødning) var rapporteret hos 10,5 % af kvinderne (versus 0,5 % i kontrolgruppen).

I de kliniske studier foretaget med Zoely i den Europæiske Union, blev følgende Pearl Index for aldersgruppen 18-35 år beregnet:

Metodefejl: 0,40 (øvre grænse 95 % konfidensinterval 1,03).

Metode- og brugerfejl: 0,38 (øvre grænse 95 % konfidensinterval 0,97).

I de kliniske studier foretaget med Zoely i Amerika, blev følgende Pearl Index for aldersgruppen 18-35 år beregnet:

Metodefejl: 1,22 (øvre grænse 95 % konfidensinterval 2,18).

Metode- og brugerfejl: 1,16 (øvre grænse 95 % konfidensinterval 2,08).

I et randomiseret, ublindt studie blev 32 kvinder behandlet i 6 cyklusser med Zoely.

Efter seponering af Zoely sås ægløsning hos 79 % af kvinderne i løbet af de første 28 dage efter den sidste tablet var taget.

Endometrisk histologi blev undersøgt i en undergruppe af kvinder (n = 32) i en klinisk undersøgelse efter 13 behandlingscyklusser. Der var ingen unormale resultater.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen resultater vedrørende Zoelys sikkerhed og virkning hos børn under 18 år (se pkt. 5.2 for farmakokinetiske data).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nomegestrolacetat

Absorption

Oralt administreret nomegestrolacetat absorberes hurtigt.

Maksimal plasmakoncentration af nomegestrolacetat på omkring 7 ng/ml nås ved 2 timer efter en enkelt administration. Den absolutte biotilgængelighed af nomegestrolacetat efter en enkelt dosis er 63 %. Der er ikke set klinisk relevant effekt af føde på biotilgængeligheden af nomegestrolacetat.

Fordeling

Nomegestrolacetat er kraftigt bundet til albumin (97-98 %) men bindes ikke til kønshormon-bindende-globulin (SHBG) eller kortikoid globulin (CBG). Det tilsyneladende fordelingsvolumen af nomegestrolacetat ved steady-state er 1.645 ± 576 l.

Biotransformation

Nomegestrolacetat metaboliseres til flere inaktive hydroxylerede metabolitter af lever cytochrom P450 enzymer, hovedsagligt CYP3A4 og CYP3A5, muligvis også af CYP2C19 og CYP2C28.

Nomegestrolacetat og dets hydroxylerede metabolitter undergår omfattende fase 2 metabolisme til at danne glucuronid- og sulfatkonjugater. Den tilsyneladende clearance ved steady-state er 26 l/t.

Elimination

Halveringstiden ($t_{1/2}$) er 46 timer (svingende fra 28-83 timer) ved steady-state. Eliminationshalveringstiden af metabolitter er ikke fastlagt.

Nomegestrolacetat udskilles via urin og fæces. Ca. 80 % af dosis udskilles i urin og fæces inden for 4 dage. Udskillelse af nomegestrolacetat var næsten fuldstændigt efter 10 dage, og andelen udskilt var højere i fæces end i urinen.

Linearitet

Der blev set dosis-linearitet i intervallet 0,625 til 5 mg (vurderet i fertile og postmenopausale kvinder).

Steady-state betingelser

Farmakokinetikken af nomegestrolacetat påvirkes ikke af SHBG.

Steady-state opnås efter 5 dage. Maksimal plasmakoncentration af nomegestrolacetat på omkring 12 ng/ml nås 1,5 time efter dosering. Gennemsnitlige steady-state plasmakoncentrationer er 4 ng/ml.

Lægemiddelinteraktioner

Nomegestrolacetat forårsager ingen bemærkelsesværdig induktion eller hæmning af cytochrom P450 enzymer *in vitro* og har ingen klinisk relevant interaktion med P-gp transportere.

Estradiol

Absorption

Estradiol er genstand for en betydelig first-pass metabolisme efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 1 %. Der er ikke set klinisk relevant effekt af føde på biotilgængeligheden af estradiol.

Fordeling

Fordelingen af eksogen og endogen estradiol er ens. Østrogener er vidt udbredt i kroppen og er generelt fundet i højere koncentrationer i målorganerne for kønshormon. Estradiol cirkulerer i blodet bundet til SHBG (37 %) og til albumin (61 %), mens kun ca. 1-2 % er ubundet.

Biotransformation

Oral eksogen estradiol metaboliseres i udstrakt grad. Metabolismen af eksogen og endogen estradiol er den samme. Estradiol omsættes hurtigt i tarmen og leveren til adskillige metabolitter, hovedsagelig østron, som senere konjugeres og gennemgår entero-hepatisk cirkulation. Der er en dynamisk ligevægt mellem estradiol, østron og østronsulfat på grund af forskellige enzymaktiviteter, herunder estradiol-dehydrogenases, sulfotransferaser og aryl sulfatas. Oxidation af østron og estradiol involverer cytokrom P450-enzym, hovedsageligt CYP1A2, CYP1A2 (extra hepatisk), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 og CYP2C9.

Elimination

Estradiol udskilles hurtigt fra kredsløbet. På grund af metabolisme og enterohepatisk cirkulation, er en stor cirkulerende mængde af østrogensulfater og glucuronider til stede. Dette resulterer i en meget variabel baseline-korrigeret halveringstid for estradiol, som er beregnet til $3,6 \pm 1,5$ timer efter intravenøs administration.

Steady-state betingelser

Maksimal serumkoncentrationer af estradiol er omkring 90 pg/ml og nås 6 timer efter dosering. Gennemsnitlige serumkoncentrationer er 50 pg/ml, og disse estradiol-niveauer svarer til den tidlige og sene fase af en kvindes menstruationscyklus.

Særlige populationer

Virkning af nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier for at evaluere effekten af nyresygdom på farmakokinetikken af Zoely.

Virkning af nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier for at vurdere effekten af hepatisk sygdom på Zoelys farmakokinetik. Dog kan steroidhormoner være dårligt metaboliseret hos kvinder med nedsat leverfunktion.

Etniske grupper

Der er ikke udført formelle studier til vurdering af farmakokinetikken hos etniske grupper.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af nomegestrolacetat (primære formål) var den samme efter en enkelt dosis af Zoely i raske unge kvinder efter menarchen og voksne forsøgspersoner. Efter en enkelt dosis af estradioldelen (sekundære formål), var eksponering dog 36 % lavere i unge sammenlignet med de voksne forsøgspersoner. Den kliniske relevans af disse resultater er ukendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier efter gentagne doser af estradiol, nomegestrolacetat eller kombination har vist forventet østrogen- og gestagen-effekt.

Reproduktionstoksicitetsstudier foretaget med kombinationen har vist føtotoksicitet, der er foreneligt med estradioleksponering.

Der er ikke udført genotoksicitet- og karcinogenicitetsstudier med denne kombination. Nomegestrolacetat er ikke genotoksisk. Man bør dog tage i betragtning, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne (hvide aktive og gule filmovertrukne placebo-tabletter)

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Crospovidon (E1201)
Talcum (E553b)
Magnesiumstearat (E572)
Kolloid vandfri silica

Filmovertræk (hvide aktive filmovertrukne tabletter)

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talcum (E553b)

Filmovertræk (gule filmovertrukne placebo-tabletter)

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talcum (E553b)
Gul jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/aluminium blisterpakning med 28 filmovertrukne tabletter (24 hvide aktive tabletter og 4 gule placebo-tabletter).

Pakningsstørrelser: 28, 84, 168 og 364 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

P-piller (inklusive Zoely), der ikke længere er i brug, bør ikke destrueres via spildevand eller det kommunale kloaksystem. Det hormonelle aktive stof i tabletterne kan have skadelige virkninger, hvis

det udledes i vandet. Tabletterne bør returneres til apoteket eller destrueres på andre sikre måder i henhold til lokale retningslinjer. Disse foranstaltninger vil bidrage til at beskytte miljøet.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juli 2011
Dato for seneste fornyelse: 10. maj 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hvid aktiv tablet indeholder 2,5 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg estradiol (som hemihydrat).
Hver gul placebo-tablet indeholder ikke aktive stoffer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
364 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

zoely

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Theramex Ireland Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

[Boks til placering af dagsetiket med påskriften:] Sæt dagsetiket her

[Dag nummerering for hver enkelt tablet:] Start, 2,28

[Pile angiver rækkefølgen af tabletter:] →

**DAGSETIKET ARKET HERUNDER KLISTERMÆRKER LEVERET MED
INDLÆGSSEDLEN**

Dagsetiket ark

Vælg den dagsetiket, der begynder med din startdag.

Placer etiketten oven på blisterkortet, hvor der står 'Sæt dagsetiket 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

[Anden dagsetiket ark for karton med 3 blisterkort, anden:]

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 dagsetiketterne beregnet til andet blisterkort:] Blisterkort 2

[Foran dagsetiketterne beregnet til tredje blisterkort:] Blisterkort 3

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

Vigtige oplysninger vedrørende kombinerede hormonelle præventionsmidler:

- Det er en af de mest pålidelige reversible præventionsmetoder, hvis de tages korrekt (det vil sige, at graviditet kan opnås hurtigt, efter at brugen af præventionsmidlet er stoppet).
- De øger risikoen for at få en blodprop i vener eller pulsårer en smule, især i løbet af det første år, eller hvis behandlingen med et kombineret hormonelt præventionsmiddel genoptages efter en pause på 4 uger eller mere.
- Du skal være opmærksom på blodpropper og kontakte lægen, hvis du tror, at du har symptomer på en blodprop (se punkt 2 "Blodpropper").

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Zoely til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zoely
3. Sådan skal du tage Zoely
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zoely er en p-pille, der bruges til at forebygge graviditet.

- Alle 24 hvide filmovertrukne tabletter er aktive tabletter, der indeholder en lille mængde af to forskellige kvindelige hormoner. Disse er nomegestrolacetat (et gestagen) og estradiol (et østrogen).
- De 4 gule filmovertrukne tabletter er inaktive tabletter, der ikke indeholder hormoner, og som kaldes placebo-tabletter.
- P-piller, der indeholder to forskellige hormoner, såsom Zoely, kaldes »kombinations-p-piller«.
- Nomegestrolacetat (gestagenet i Zoely) og østradiol (østroget i Zoely) arbejder sammen om at forhindre ægløsning (frigivelse af et æg fra æggestokken) og nedsætte chancen for, at et eventuelt frigivet æg bliver befrugtet, og du bliver gravid.
-

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zoely

Generelt

Før du begynder at tage Zoely, skal du læse oplysningerne vedrørende blodpropper (trombose) i punkt 2. Det er især vigtigt at læse om symptomerne på en blodprop – se punkt 2 "Blodpropper".

Før du kan begynde at tage Zoely, vil din læge stille dig nogle spørgsmål vedrørende din og din nærmeste families sygdomshistorik for at kunne give dig en individuel rådgivning om behandlingen. Lægen vil også måle dit blodtryk og vil eventuelt, afhængigt af din situation, tage andre prøver.

Denne indlægsseddel beskriver nogle situationer, hvor du skal stoppe med at tage p-piller, eller hvor den svangerskabsforebyggende virkning af p-pillen kan være nedsat. I disse situationer må du ikke have samleje, ellers skal du bruge ekstra ikke-hormonel prævention, f.eks. et kondom eller en anden barrieremetode. Brug ikke sikre perioder eller temperaturmetoden. Disse metoder beskytter måske ikke mod graviditet, fordi p-pillen påvirker de sædvanlige temperaturudsving og livmoderslimhinden, der opstår i løbet af en menstruationscyklus.

Ligesom andre hormonelle præventionsmidler beskytter Zoely ikke mod human immundefektvirus (hiv)-infektion (som kan forårsage erhvervet immundefektsyndrom, aids) eller andre seksuelt overførte sygdomme.

Tag ikke Zoely

Du må ikke tage Zoely, hvis du har en eller flere af nedenstående tilstande. Fortæl din læge, hvis du har nogen af nedenstående tilstande. Din læge vil drøfte med dig, hvilken anden præventionsmetode der kan være bedre for dig.

- hvis du har (eller har haft) en blodprop i et blodkar i benene (dyb venetrombose, DVT), i lungerne (lungeemboli, PE) eller andre organer;
- hvis du har en sygdom, som påvirker blodets evne til at størkne – f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel, antitrombin-III-mangel, faktor V Leiden eller antifosfolipid-antistoffer;
- hvis du skal opereres, eller hvis du er sengeliggende i en længere periode (se under punkt 2 ”Blodpropper”);
- hvis du har haft et hjerteanfald eller et slagtilfælde;
- hvis du har haft angina pectoris (en tilstand, der forårsager stærke brystmerter og kan være det første tegn på blokerede blodkar omkring hjertet, også kaldet et hjerteanfald) eller forbigående iltmangel i hjernen på grund af en blodprop (transitorisk iskæmisk anfald, TIA);
- hvis du har en eller flere af følgende sygdomme, der kan øge din risiko for en blodprop i pulsårerne:
 - alvorlig sukkersyge (diabetes) med beskadigede blodkar
 - meget højt blodtryk
 - et meget højt indhold af en bestemt type fedt i blodet (kolesterol eller triglycerider)
 - en tilstand kaldet hyperhomocysteinæmi
- hvis du nogensinde har haft en form for migræne kaldet ”migræne med aura”;
- hvis du nogensinde har haft betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) forbundet med et højt indhold af fedt i blodet;
- hvis du nogensinde har haft en alvorlig leversygdom, og din leverfunktion endnu ikke fungerer normalt;
- hvis du nogensinde har haft en godartet eller ondartet svulst i leveren;
- hvis du nogensinde har haft, eller hvis du kan have, brystkræft eller kræft i kønsorganerne;
- hvis du har meningeom eller hvis du nogensinde er blevet diagnosticeret med et meningeom (en som regel godartet tumor, der sidder i vævslaget mellem hjernen og kraniet);
- hvis du har uforklarlige blødninger fra skeden;
- hvis du er allergisk over for estradiol eller nomegestrolacetat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zoely (angivet i punkt 6).

Hvis noget af dette optræder for første gang, mens du tager Zoely, skal du stoppe med at tage Zoely med det samme og kontakte din læge. Brug i mellemtiden et ikke-hormonelt præventionsmiddel. Se også ”Generelt” i punkt 2 ovenfor.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Zoely.

Hvornår skal du kontakte din læge?

Søg straks lægehjælp, hvis du:

- bemærker mulige tegn på en blodprop, som kan betyde, at du har fået en blodprop i benet (dvs. dyb venetrombose), en blodprop i lungen (dvs. lungeemboli), et hjerteanfald eller et slagtilfælde (se punktet "Blodpropper" nedenfor).
- Se "Sådan opdager du en blodprop" for en beskrivelse af symptomerne på disse alvorlige bivirkninger.
- bemærker ændringer i dit eget helbred, især mht. et af de punkter, der er nævnt i denne indlægsseddel (se også punkt 2 'Tag ikke Zoely'; glem ikke helbredsændringerne i din nærmeste familie);
 - mærker en knude i dit bryst;
 - oplever symptomer på angioødem, såsom opsvulmet ansigt, tunge og/eller hals og/eller synkebesvær med åndedrætsbesvær;
 - vil bruge andre lægemidler (se også punkt 2 'Brug af anden medicin sammen med Zoely');
 - hvis du forventer at blive sengeliggende, eller skal opereres (fortæl det til din læge mindst fire uger i forvejen);
 - har usædvanlig, kraftig menstruation;
 - har glemt en eller flere tabletter fra blisterkortet i den første uge, og har haft ubeskyttet sex i de syv dage før de glemte tabletter (se også punkt 3 'Hvis du har glemt at tage Zoely');
 - har kraftig diarré eller svær opkastning;
 - ikke får din menstruation, og du har mistanke om, at du kan være gravid (start ikke på den næste blisterpakke, før din læge giver dig lov, se også punkt 3 'Hvis du ikke får din menstruation').

Fortæl din læge, hvis du har eller får en af følgende tilstande.

Hvis tilstanden udvikler sig eller bliver værre, mens du tager Zoely, skal du også kontakte din læge, hvis du har:

- arveligt eller erhvervet angioødem. Kontakt lægen straks, hvis du oplever symptomer på angioødem såsom hævet ansigt, tunge og/eller hals og/eller synkebesvær eller kløende udslæt samt vejtrækningsproblemer. Lægemidler, der indeholder østrogener, kan fremkalde eller forværre symptomer på angioødem;
- epilepsi (se under punkt 2 "Brug af anden medicin sammen med Zoely");
- en leversygdom (f.eks. gulsot) eller lidelser i galdeblæren (f.eks. galdesten);
- sukkersyge (diabetes);
- depression;
- Crohns sygdom eller kronisk tarmbetændelse (ulcerativ colitis);
- systemisk lupus erythematosus (SLE - en sygdom, der påvirker dit naturlige forsvarssystem);
- hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS - en lidelse hvor blodpropper forårsager nyresvigt);
- seglcelleanæmi (en arvelig sygdom i de røde blodceller);
- forhøjet indhold af fedt i blodet (hypertriglyceridæmi), eller hvis nogen i din nærmeste familie har denne lidelse. Hypertriglyceridæmi har været forbundet med en øget risiko for at udvikle pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen);
- en betændelseslignende reaktion (inflammation) i venerne under huden (overfladisk tromboflebit);
- åreknuder;
- en tilstand, der opstod for første gang eller blev forværret under graviditet eller ved tidligere brug af kvindelige kønshormoner (f.eks. høretab, porfyri (en sygdom i blodet), herpes gestationis (hududslæt med blærer under graviditet), Sydenhams korea (en sygdom i nerverne, hvor pludselige bevægelser af kroppen opstår)) (se i punkt 2, "Hvornår skal du kontakte din læge?");
- eller har haft kloasma (gulbrune pigmentpletter i huden, såkaldte graviditetspletter, især i ansigtet). Hvis ja, undgå for meget sol eller ultraviolet lys.

Kontakt også lægen, hvis

- en nær slægtning har eller har haft brystkræft;
- du skal opereres, eller hvis du er sengeliggende i en længere periode (se under punkt 2 ”Blodpropper”);
- du lige har født. Så har du nemlig en øget risiko for blodpropper. Du skal spørge din læge, hvor tidligt efter din fødsel, du kan starte med at tage Zoely.

BLODPROPPER

Brugen af kombineret hormonel prævention såsom Zoely øger din risiko for at udvikle en blodprop sammenlignet med, hvis du ikke anvender et sådant middel. I sjældne tilfælde kan en blodprop tilstoppe blodkarrene og forårsage alvorlige problemer.

Blodpropper kan udvikle sig

- i vener (kaldes ‘venøs trombose’, ‘venøs tromboemboli’ eller VTE)
- i pulsårer (kaldes ‘arteriel trombose’, ‘arteriel tromboemboli’ eller ATE).

Helbredelse efter en blodprop er ikke altid fuldstændig. Der kan i sjældne tilfælde indtræffe alvorlige varige men, og i meget sjældne tilfælde kan blodproppen være dødelig.

Det er vigtigt at huske på, at den samlede risiko for en skadelig blodprop på grund af Zoely er lille.

SÅDAN OPDAGER DU EN BLODPROP

Søg straks lægehjælp, hvis du oplever et eller flere af følgende tegn eller symptomer.

Oplever du et eller flere af disse tegn?	Hvilken tilstand kan det muligvis være?
<ul style="list-style-type: none">• hævelse i et ben eller langs en vene i benet eller foden, især hvis det ledsages af:<ul style="list-style-type: none">• smerter eller ømhed i benet, som du muligvis kun kan mærke, når du står eller går• øget varmekølelse i det berørte ben• ændring i hudfarven på benet. Huden bliver f.eks. bleg, rød eller blå	Dyb venetrombose
<ul style="list-style-type: none">• pludseligt opstået åndenød eller hurtig vejrtrækning uden årsag;• pludseligt opstået hoste uden åbenlys årsag, eventuelt med opspytning af blod;• stærke brystmerter, som kan blive værre ved dyb vejrtrækning;• svær ørthed eller svimmelhed;• hurtige eller uregelmæssige hjerteslag;• stærke mavesmerter; <p>Er du i tvivl, så spørg lægen, da nogle af disse symptomer, såsom hoste eller åndenød, kan blive forvekslet med en ikke alvorlig tilstand såsom en luftvejsinfektion (f.eks. en ‘almindelig forkølelse’).</p>	Lungeemboli
Symptomer, som oftest kun forekommer i det ene øje: <ul style="list-style-type: none">• øjeblikkeligt synstab eller• sløret syn uden smerter. Det kan udvikle sig til synstab	Retinal venetrombose (blodprop i øjet)
<ul style="list-style-type: none">• brystmerter, ubehag, trykken, tyngdefornemmelse i brystet• klemmende fornemmelse eller følelse af oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet;	Hjerteanfald

<ul style="list-style-type: none"> • mæthedfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningfølelse; • ubehag i overkroppen strålende ud i ryggen, kæben, halsen, armen og maven; • svedtendens, kvalme, opkastning eller svimmelhed; • ekstrem mæthed, angstfølelse eller åndenød; • hurtige eller uregelmæssige hjerteslag 	
<ul style="list-style-type: none"> • pludseligt opstået slaphed eller følelsesløshed i ansigtet, armen eller benet, især i den ene side af kroppen; • pludseligt opstået forvirring, talebesvær eller opfattelsesproblemer; • pludseligt opståede synsproblemer på det ene øje eller på begge øjne; • pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, balanceproblemer eller tab af koordinationsevne; • pludseligt opstået kraftig eller vedvarende hovedpine uden kendt årsag; • tab af bevidsthed eller besvimelse med eller uden kramper. <p>Nogle gange kan symptomer på et slagtilfælde være kortvarige med en næsten øjeblikkelig og fuldstændig bedring, men du skal alligevel søge akut lægehjælp, da du kan have risiko for at få et nyt slagtilfælde.</p>	Slagtilfælde
<ul style="list-style-type: none"> • hævelse og blålig misfarvning af en arm eller et ben; • stærke mavesmerter (akut abdomen). 	Blodpropper, der blokerer andre blodkar

BLODPROPPER I EN VENE

Hvad kan der ske, hvis der dannes en blodprop i en vene?

- Brugen af kombinerede hormonelle præventionsmidler er blevet forbundet med en øget risiko for blodpropper i en vene (venøs trombose). Disse bivirkninger er dog sjældne. Oftest forekommer de i løbet af det første år, hvor et kombineret hormonelt præventionsmiddel anvendes.
- Hvis der dannes en blodprop i en vene i benet eller foden, kan det medføre en dyb venetrombose (DVT).
- Hvis en blodprop bevæger sig fra benet og sætter sig fast i lungene, kan det medføre en lungeemboli.
- I meget sjældne tilfælde kan der dannes en prop i en vene i et andet organ såsom øjet (retinal venetrombose).

Hvornår er risikoen for at udvikle en blodprop i en vene størst?

Risikoen for at udvikle en blodprop i en vene er størst i løbet af det første år, hvor en kvinde tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel for første gang. Risikoen kan også være højere, hvis du genoptager behandlingen med et kombineret hormonelt præventionsmiddel (det samme produkt eller et andet produkt) efter en pause på 4 uger eller mere.

Efter det første år bliver risikoen mindre, men den vil altid være lidt højere, end hvis du ikke anvender et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Når du stopper med at tage Zoely, går der et par uger, hvorefter din risiko for at udvikle blodpropper ikke længere er forhøjet.

Hvad er risikoen for at udvikle en blodprop?

Risikoen afhænger af din naturlige risiko for VTE, og af hvilken type kombineret hormonel prævention du anvender.

Den samlede risiko for en blodprop i benet eller lungen (DVT eller PE) med Zoely er lille.

- Ud af 10.000 kvinder, som ikke tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel og ikke er gravide, vil ca. 2 udvikle en blodprop inden for et år.
- Ud af 10.000 kvinder, som tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, som indeholder levonorgestrel, norethisteron eller norgestimant, vil ca. 5-7 udvikle en blodprop inden for et år.
- Risikoen for en blodprop med Zoely er sammenlignet med risikoen ved et kombineret hormonelt præventionsmiddel, som indeholder levonorgestrel.
- Risikoen for at få en blodprop vil variere alt efter din personlige sygehistorie (se "Forhold som øger din risiko for en blodprop" nedenfor).

	Risiko for at udvikle en blodprop i løbet af et år
Kvinder, som ikke tager en kombinations-p-pille, og som ikke er gravide	Ca. 2 ud af 10.000 kvinder
Kvinder, der tager en kombinations-p-pille, der indeholder levonorgestrel, norethisteron eller norgestimant	Ca. 5-7 ud af 10.000 kvinder
Kvinder der tager Zoely	Ca. det samme som for anden kombineret hormonel prævention, herunder prævention, der indeholder levonorgestrel

Forhold som øger din risiko for en blodprop i en vene

Risikoen for en blodprop med Zoely er lille, men nogle forhold vil øge risikoen. Din risiko er højere:

- hvis du er meget overvægtig (*body mass index* eller BMI over 30 kg/m²);
- hvis en nær slægtning har haft en blodprop i benet, lungen eller et andet organ i en ung alder (f.eks. under ca. 50 år). I så fald kan du have en arvelig fejl i blodets størkning;
- hvis du skal opereres, eller hvis du er sengeliggende i en længere periode på grund af en skade eller sygdom, eller hvis et af dine ben er i gips. Det kan være nødvendigt at stoppe med at tage Zoely flere uger før en operation, eller mens du er mindre mobil. Hvis det er nødvendigt, at du stopper med at tage Zoely, så spørg din læge, hvornår du kan begynde at tage det igen;
- med alderen (især over ca. 35 år);
- hvis du har født inden for de sidste par uger.

Risikoen for at udvikle en blodprop stiger, jo flere risikofaktorer du har.

Flyrejser (over 4 timer) kan midlertidigt øge din risiko for en blodprop, især hvis du også har nogle af de andre risikofaktorer.

Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis nogle af disse forhold gælder for dig, selv hvis du er i tvivl. Din læge kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Zoely.

Fortæl din læge, hvis nogle af ovennævnte forhold ændrer sig, mens du tager Zoely. Det kan f.eks. være, hvis en nær slægtning får en blodprop uden kendt årsag, eller hvis din vægt stiger meget.

BLODPROPPER I EN PULSÅRE

Hvad kan der ske, hvis der dannes en blodprop i en pulsåre?

Ligesom en blodprop i en vene kan en blodprop i en pulsåre forårsage alvorlige problemer. F.eks. kan den forårsage et hjerteanfald eller et slagtilfælde.

Forhold der kan øge din risiko for en blodprop i en pulsåre

Det er vigtigt at bemærke, at risikoen for et hjerteanfald eller et slagtilfælde, mens du tager Zoely, er meget lille, men den kan stige:

- med alderen (hvis du er over 35 år);

- **hvis du ryger.** Når du bruger et kombineret hormonelt præventionsmiddel som Zoely, anbefales det, at du stopper med at ryge. Hvis du ikke kan stoppe med at ryge og er ældre end 35 år, kan din læge råde dig til at anvende en anden type prævention;
- hvis du er overvægtig;
- hvis du har højt blodtryk;
- hvis en nær slægtning har haft et hjerteanfald eller et slagtilfælde i en ung alder (under 50 år). I så fald kan du også have en højere risiko for at få et hjerteanfald eller et slagtilfælde;
- hvis du, eller en nær slægtning, har et højt indhold af fedt i blodet (kolesterol eller triglycerider);
- hvis du får migræne, især migræne med aura;
- hvis du har problemer med dit hjerte (fejl i en hjerteklap, forstyrrelser i hjerterytmen kaldet atrieflimren);
- hvis du har sukkersyge (diabetes).

Hvis du har flere end en af disse tilstande, eller hvis nogle af dem er særligt alvorlige, kan risikoen for at udvikle en blodprop være endnu højere.

Fortæl din læge, hvis nogle af disse forhold ændrer sig, mens du tager Zoely. Det kan f.eks. være, hvis du begynder at ryge, en nær slægtning oplever en blodprop uden kendt årsag, eller hvis din vægt stiger meget.

Kræft

Brystkræft bliver påvist lidt oftere hos kvinder, der anvender præventionsmidler af kombinationstypen, men det vides ikke, om dette skyldes p-pillerne. For eksempel kan det være, at svulster bliver påvist oftere hos kvinder på kombinations-p-piller, fordi de får brystundersøgelser oftere af lægen. Efter behandlingen med kombinations-p-piller stoppes, falder den øgede risiko gradvist.

Det er vigtigt, at du undersøger dine bryster regelmæssigt, og du skal kontakte din læge, hvis du mærker en knude. Du skal også fortælle din læge, hvis en nær slægtning har eller har haft brystkræft (se punkt 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

I sjældne tilfælde er der forekommet godartede (ikke kræftrelaterede) leversvulster, og i endnu sjældnere tilfælde ondartede (kræftrelaterede) leversvulster hos p-pille brugere. Kontakt din læge, hvis du har usædvanligt stærke underlivssmerter.

Livmoderhalskræft skyldes en infektion med human papilloma virus (HPV). Det er blevet rapporteret at forekomme hyppigere hos kvinder, der har brugt p-piller i mere end 5 år. Det vides ikke, om dette skyldes brug af hormonel prævention eller andre faktorer såsom forskel i seksuel adfærd.

Meningeomer

Brugen af nomegestrolacetat er blevet forbundet med udviklingen af en normalt godartet tumor i vævslaget mellem hjernen og kraniet (meningeom). Risikoen øges især hvis du bruger det i høje doser eller i længere tid (flere år). Hvis du bliver diagnosticeret med meningeom vil lægen stoppe din behandling med Zoely (se punktet 'Tag ikke Zoely'). Hvis du bemærker symptomer som synsændringer (f.eks. at du ser dobbelt eller dit syn er sløret), høretab eller ringen for ørerne, manglende lugtesans, hovedpiner, der bliver værre med tiden, hukommelsestab, krampeanfald, svaghed i arme og ben, skal du straks fortælle det til lægen.

Psykiske forstyrrelser

Nogle kvinder, der anvender hormonelle præventionsmidler, herunder Zoely, har rapporteret om depression eller nedtrykthed. Depression kan være alvorligt og kan nogle gange føre til selvmordstanker. Hvis du oplever humørsvingninger og depressive symptomer, skal du kontakte din læge for yderligere rådgivning så hurtigt som muligt.

Laboratorieundersøgelser

Hvis du får foretaget nogle blod- eller urinprøver, skal du fortælle din læge, at du tager Zoely, da det kan påvirke resultaterne af nogle tests.

Børn og unge

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Zoely

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Fortæl også en hvilken som helst anden sundhedsperson, der udskriver eller udleverer n anden medicin, at du tager Zoely.

- Der er medicin, der kan gøre Zoely mindre sikker til at forebygge graviditet, eller som kan forårsage uventet blødning. Dette omfatter lægemidler til behandling af:
 - epilepsi (f.eks. primidon, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, oxcarbazepin, topiramet, felbamat);
 - tuberkulose (f.eks. rifampicin);
 - hiv-infektion (f.eks. rifabutin, ritonavir og efavirenz);
 - hepatitis C-virus (hcv)-infektion (f.eks. proteasehæmmere);
 - andre smitsomme sygdomme (f.eks. griseofulvin);
 - højt blodtryk i blodkarrene i lungerne, også kaldet pulmonal arteriel hypertension (bosentan).
- Naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*) kan også nedsætte Zoelys virkning. Hvis du ønsker at bruge naturlægemidler, der indeholder perikon, mens du tager Zoely, skal du spørge din læge først.
- Hvis du tager lægemidler eller naturlægemidler, som kan nedsætte Zoelys virkning, skal du også anvende barriereprævention. Eftersom indvirkningen af anden medicin på Zoely kan vare op til 28 dage, efter at du er stoppet med medicinen, er det nødvendigt at anvende en anden form for barrieremetode i hele denne periode.
- Nogle lægemidler kan øge koncentrationen af de aktive stoffer i Zoely i blodet. P-pillens effektivitet er bibeholdt, men fortæl din læge, hvis du bruger svampemidler, der indeholder ketoconazol.
- Zoely kan også påvirke funktionen af anden medicin, såsom det anti-epileptiske lægemiddel lamotrigin.
- Det kombinerede regime ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, samt regimet glecaprevir/pibrentasvir til hepatitis C-virus (hcv) kan medføre forhøjede niveauer i blodprøveresultaterne vedrørende leverfunktionen (forhøjet niveau af leverenzymet ALAT) hos kvinder, der tager kombinerede hormonelle præventionsmidler, der indeholder ethinylestradiol. Zoely indeholder estradiol i stedet for ethinylestradiol. Det er ukendt, om forhøjet niveau af leverenzymet ALAT kan forekomme, når Zoely anvendes sammen med dette kombinerede hcv-regime. Din læge vil rådgive dig.

Graviditet og amning

Zoely må ikke anvendes af kvinder, der er gravide, eller som tror, de kan være gravide. Hvis du bliver gravid, mens du tager Zoely, skal du omgående stoppe med at tage Zoely og kontakte din læge.

Hvis du vil stoppe med at tage Zoely, fordi du ønsker at blive gravid, se punkt 3 'Hvis du ønsker at stoppe med at tage Zoely'.

Zoely er normalt ikke anbefalet til brug under amning. Hvis du ønsker at bruge p-piller, mens du ammer, skal du spørge din læge.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zoely påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad din evne til at køre bil og betjene maskiner.

Zoely indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Zoely

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvornår og hvordan tabletterne tages

Zoely blisterpakken indeholder 28 filmovertrukne tabletter: 24 hvide tabletter med de aktive stoffer (nummer 1-24) og 4 gule tabletter uden aktivt stof (nummer 25-28).

Hver gang du starter på et nyt blisterkort med Zoely, skal du tage den 1. hvide aktive tablet i det øverste venstre hjørne ('Start'). Vælg mellem et af de 7 klistermærker med dagsetiket, den etiket i den grå kolonne, der begynder med din første dag. Hvis du f.eks. begynder på en onsdag, så brug dagsetiketten, der starter med 'ONS'. Anbring den på blisterkortet lige over rækken af hvide aktive tabletter, hvor der står 'Sæt dagsetiket her'. Dette giver dig mulighed for at kontrollere, om du har taget din daglige tablet.

Tag en tablet hver dag på ca. samme tidspunkt, med et glas vand om nødvendigt.

Følg pilenes retning på blisterkortet, så du bruger de hvide aktive tabletter først og derefter de gule placebo-tabletter.

Din menstruation vil komme i løbet af de 4 dage, du tager de gule placebo-tabletter (den såkaldte gennembrudsblødning). Normalt vil den begynde 2-3 dage, efter du har brugt den sidste aktive hvide tablet, og vil måske ikke være stoppet, før du starter på det næste blisterkort.

Start med at tage det næste blisterkort umiddelbart efter, du har brugt den sidste gule placebo-tablet, selv om din menstruation ikke er stoppet. Det betyder, at du altid vil starte et nyt blisterkort på den samme dag i ugen, og at du har din menstruation på omtrent samme tid hver måned.

Nogle kvinder får ikke deres menstruation hver måned, mens de bruger de gule placebo-tabletter. Hvis du har taget Zoely hver dag ifølge disse instruktioner, er det usandsynligt, at du er gravid (se 'Hvis du en eller flere gange ikke får din menstruation').

Start af din første pakke Zoely

Hvis du ikke har brugt et præventionsmiddel med hormoner i den sidste måned

Begynd på Zoely på den første dag i cyklussen (dvs. den første menstruationsdag). Hvis du starter på Zoely på den første menstruationsdag, er du beskyttet mod graviditet med det samme. Du behøver ikke at anvende supplerende prævention.

Skift fra et hormonelt præventionsmiddel af kombinationstypen (p-pille, p-ring eller p-plaster)

Du skal helst begynde på Zoely dagen efter, du har taget den sidste aktive tablet (den sidste tablet, der indeholder aktivt stof) i dit nuværende p-pille blisterkort (dette betyder ingen tablet-fri pause). Hvis dit nuværende p-pille blisterkort også indeholder inaktive (placebo) tabletter, kan du begynde med Zoely dagen efter, at du har taget den sidste **aktive** tablet (hvis du ikke er sikker på, hvilken tablet det er, så spørg din læge eller apotekspersonalet). Du kan også starte på Zoely senere, men aldrig senere end dagen efter din tablet-fri pause for din nuværende p-pille (eller dagen efter den sidste inaktive tablet for din nuværende p-pille). I tilfælde af at du skifter fra en p-ring eller et p-plaster, er det bedst, at du begynder at tage Zoely den dag, du fjerner ringen eller plasteret. Du kan også starte senest den dag, du ville være begyndt at bruge den næste ring eller plaster.

Hvis du følger disse instruktioner, er det ikke nødvendigt at anvende supplerende prævention. Søg rådgivning hos lægen, hvis du er i tvivl om, hvorvidt du er beskyttet.

Skift fra en ren gestagen pille (mini-piller)

Du kan skifte fra rene gestagen-piller på en hvilken som helst dag og begynde at tage Zoely den næste dag, men hvis du har samleje, skal du bruge barriereprævention (for eksempel kondom) i de første 7 dage, du tager Zoely.

Når der skiftes fra et rent gestagen injicerbart implantat eller en spiral

Begynd at tage Zoely, når du skal have din næste injektion eller den dag, dit implantat eller spiral bliver fjernet. Hvis du har samleje, skal du bruge barriereprævention såsom kondom i de første 7 dage, du tager Zoely.

Efter en fødsel

Du kan starte med Zoely mellem 21 og 28 dage efter fødsel. Hvis du starter senere end dag 28, skal du bruge barriereprævention (for eksempel kondom) i de første 7 dage, du tager Zoely. Hvis du, efter fødsel, har haft samleje, før du starter på Zoely, så skal du først være sikker på, at du ikke er gravid. Ellers skal du vente til næste menstruation.

Hvis du ammer og gerne vil starte på Zoely efter en fødsel, se punkt 2 'Graviditet og Amning'.

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvad du skal gøre, hvis du ikke er sikker på, hvornår du skal begynde.

Efter abort

Følg din læges råd.

Hvis du har taget for meget Zoely

Der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger ved at tage for mange Zoely tabletter. Hvis du har taget flere tabletter på en gang, kan du få kvalme, opkastninger eller blødninger fra skeden. Hvis du har taget for mange Zoely tabletter, eller du opdager, at et barn har taget nogle tabletter, så spørg din læge eller apotekspersonalet til råds.

Hvis du har glemt at tage Zoely

De følgende råd henviser kun til glemte **hvide aktive** tabletter.

- hvis der er gået **mindre end 24 timer**, fra du skulle have taget en tablet, er beskyttelsen mod graviditet uændret. Tag tableten så snart som muligt, og tag så den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt.
- hvis der er gået **24 timer eller mere**, fra du skulle have taget en tablet, kan beskyttelsen mod graviditet være reduceret. Jo flere tabletter du har glemt, jo større er din risiko for at blive gravid. Der er en særlig høj risiko for at blive gravid, hvis du glemmer de hvide aktive tabletter i starten eller slutningen af blisterkortet. Derfor skal du følge reglerne nedenfor.

Dag 1-7 for indtagelse af hvide aktive tabletter (se billede og skema)

Tag den glemte hvide aktive glemte tablet, så snart som muligt, også selvom det betyder, at du skal tage to tabletter på samme tid, og fortsæt så ved at tage den næste tablet til sædvanlig tid. Men brug en barriere metode (for eksempel kondom) som ekstra prævention, indtil du har taget dine tabletter korrekt i 7 dage i træk.

Hvis du har haft samleje i ugen før de glemte tabletter, er der mulighed for, at du bliver eller er gravid. I så tilfælde skal du straks kontakte din læge.

Dag 8-17 for indtagelse af hvide aktive tabletter (se billede og skema)

Tag den sidste glemte tablet, så snart du husker det (selvom det betyder, at du tager to tabletter på samme tid), og tag den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. Hvis du har taget dine tabletter korrekt i de 7 dage før den glemte tablet, er beskyttelsen mod graviditet ikke nedsat, og du behøver ikke bruge ekstra prævention. Hvis du har glemt mere end 1 tablet, skal du bruge en barriere metode såsom kondom som ekstra beskyttelse, indtil du har taget dine tabletter korrekt i 7 dage i træk.

Dag 18-24 for indtagelse af hvide aktive tabletter (se billede og skema)

Der er en særlig stor risiko for, at du bliver gravid, hvis du glemmer de hvide aktive tabletter tæt på det gule placebo-tablet-interval. Ved at justere dit indtagelsesinterval kan denne højere risiko undgås.

Følgende to muligheder kan følges. Du behøver ikke at bruge ekstra prævention, hvis du har taget dine tabletter korrekt i de 7 dage før den glemte tablet. Hvis dette ikke er tilfældet, skal du følge den første af de to muligheder og bruge en barriere metode (for eksempel kondom) som ekstra prævention, indtil du har taget dine tabletter korrekt i 7 dage i træk.

Mulighed 1:

Tag den sidste glemte hvide aktive tablet, så snart som muligt, også selvom det betyder, at du skal tage to tabletter på samme tid, og fortsæt så ved at tage den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. Start det næste blisterkort, så snart de hvide aktive tabletter i det nuværende blisterkort er taget, **spring de gule placebo-tabletter over**. Du får måske ikke din menstruation, før du tager de gule placebo-

tabletter ved slutningen af det andet blisterkort, men du kan få let eller menstruationslignende blødning, mens du tager de hvide aktive tabletter.

Mulighed 2:

Stop med at tage de hvide aktive tabletter og start med at tage de gule placebo-tabletter i højst 3 dage, således at det samlede antal placebo-tabletter plus de glemte hvide aktive tabletter ikke overstiger 4. Ved slutningen af de gule placebo-tabletter startes der på den næste blister.

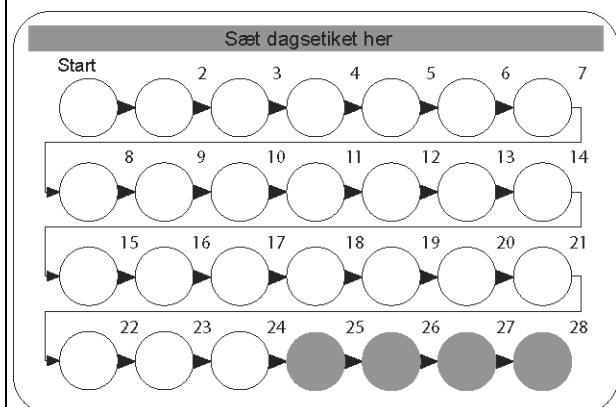
Hvis du ikke kan huske, hvor mange hvide aktive tabletter du har glemt, så følg den første mulighed og brug en barrieremetode såsom kondom som ekstra prævention, indtil du har taget dine tabletter korrekt i 7 dage i træk, og kontakt din læge (da du måske ikke var beskyttet mod graviditet).

Hvis du har glemt at tage hvide aktive tabletter i et blisterkort, og du ikke får den forventede månedlige menstruation under perioden med de gule placebo-tabletter fra det samme blisterkort, kan du være gravid. Du skal kontakte din læge, før du starter med det næste blisterkort.

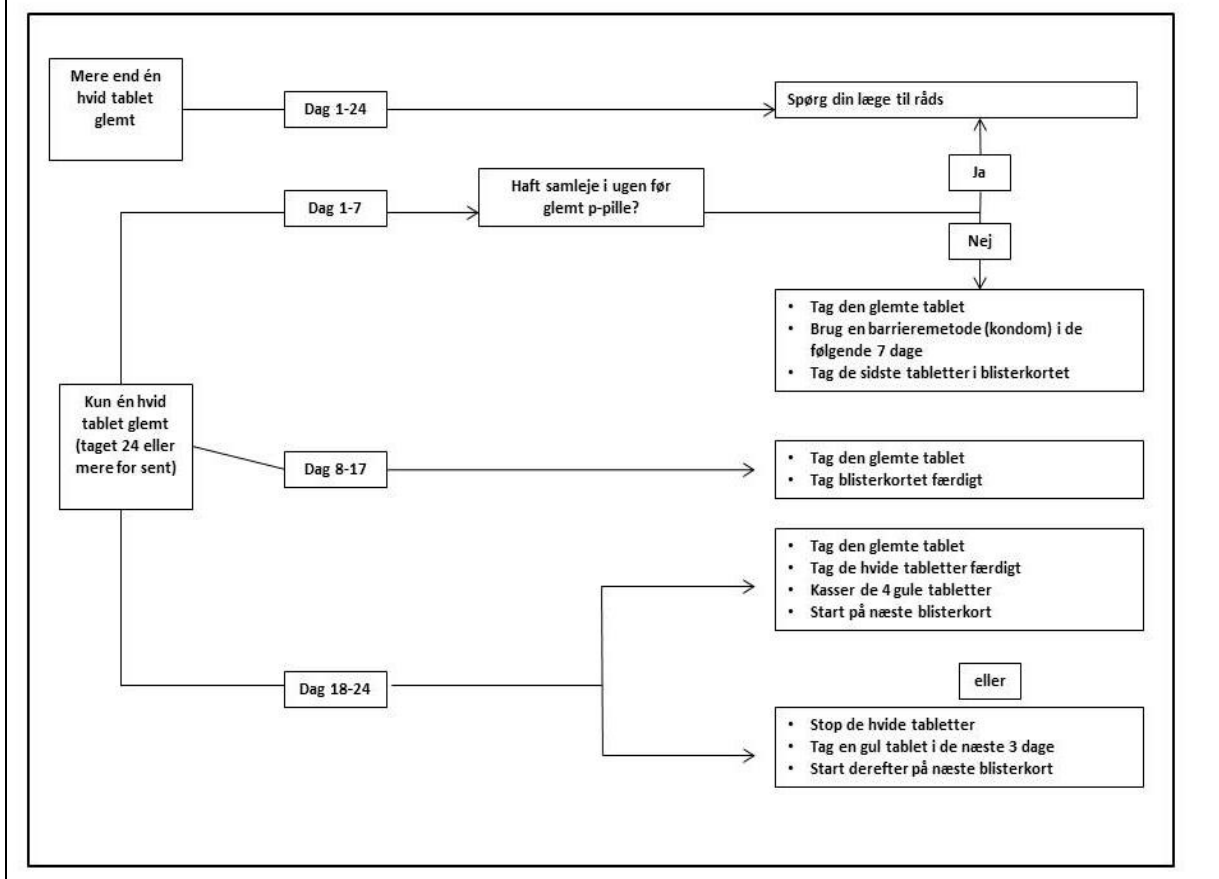
Følgende råd gælder kun ved glemte gule placebo-tabletter

De sidste 4 gule tabletter i fjerde række er placebo-tabletter, som ikke indeholder aktive stoffer. Hvis du har glemt at tage en af disse tabletter, er beskyttelsen mod graviditet uændret. Smid den gule placebo-tablet ud, som du glemte, og start med at tage tabletterne i det næste blisterkort på det sædvanlige tidspunkt.

Billede



Skema: hvis du er 24 timer eller mere forsinket med at tage de hvide aktive tabletter



Hvis du kaster op eller har kraftig diarré

Hvis du kaster op inden for 3 til 4 timer efter indtagelse af en hvid aktiv tablet, eller du har kraftig diarré, er der en risiko for, at det aktive stof i Zoely ikke er blevet optaget fuldstændigt i din krop. Det er den samme situation, som når du glemmer en hvid aktiv tablet. Efter opkastning eller diarré skal du tage en ny hvid aktiv tablet fra en reserveblister så hurtigt som muligt. Hvis det er muligt, skal du tage den *inden for 24 timer* fra det tidspunkt, du normalt tager din p-pille. Tag den næste tablet til sædvanlig tid. Hvis dette ikke er muligt, eller de 24 timer eller mere er gået, skal du følge rådene under "Hvis du har glemt at tage Zoely". Hvis du har kraftig diarré, skal du fortælle det til din læge. De gule tabletter er placebo-tabletter, som ikke indeholder aktive stoffer. Hvis du kaster op eller har kraftig diarré inden for 3 til 4 timer efter indtagelse af den gule placebo-tablet, er beskyttelsen mod graviditet opretholdt.

Hvis du ønsker at udskyde din menstruation

Selvom det ikke er anbefalet, kan du udskyde din menstruation ved at unnlade at tage de gule placebo-tabletter i fjerde række og fortsætte direkte til et nyt blisterkort af Zoely. Du kan få let eller menstruationslignende blødning, når du bruger det andet blisterkort. Når du ønsker din menstruation skal begynde, efter du er begyndt på andet blisterkort, skal du stoppe med at tage de hvide aktive tabletter og i stedet begynde at tage de gule placebotabletter. Gør det andet blisterkort færdigt ved at tage de 4 gule placebotabletter, og start så på det tredje blisterkort. **Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du ikke er sikker på, hvad du skal gøre.**

Hvis du ønsker at ændre den første dag for din menstruation

Hvis du tager tabletterne som anvist, vil din menstruation begynde i løbet af placebo-dagene. Hvis du vil ændre denne dag, skal du reducere antallet af placebo-dage – de dage hvor du tager de gule placebotabletter – men forøg dem aldrig (4 er maksimum). Hvis du for eksempel starter med at tage de gule placebotabletter på en fredag, og du ønsker at ændre dette til en tirsdag (3 dage tidligere), skal du begynde på et nyt blisterkort 3 dage tidligere end normalt. Det kan være, du ikke får din menstruation i

denne forkortede periode med gule placebotabletter. Mens du bruger den næste blisterpakke, kan du få let eller menstruationslignende blødning de dage, hvor du tager hvide aktive tabletter.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du ikke er sikker på, hvad du skal gøre.

Hvis du får uventet blødning

Med alle kombinerede p-piller kan du få nogle uregelmæssige blødninger i de første par måneder (pletblødninger eller gennembrudsblødninger) mellem dine menstruationer. Du skal muligvis bruge hygiejnebind men fortsæt med at tage tabletterne som sædvanligt. Uregelmæssige blødninger stopper sædvanligvis, når din krop har vænnet sig til p-pillerne (som regel efter ca. 3 måneder). Hvis blødningen fortsætter, bliver kraftigere eller kommer igen, skal du kontakte din læge.

Hvis du en eller flere gange ikke får din menstruation

Kliniske undersøgelser med Zoely har vist, at din regelmæssige månedlige menstruation efter dag 24 ind imellem kan udeblive.

- Hvis du har taget alle tabletter korrekt, og ikke har kastet op eller haft kraftig diarré, eller anvendt andre lægemidler, så er det meget usandsynligt, at du er gravid. Fortsæt med at tage Zoely som sædvanligt. Se 'Hvis du kaster op eller har kraftig diarré' eller 'Brug af anden medicin sammen med Zoely'.
- Hvis du **ikke** har taget alle tabletterne korrekt, eller hvis din forventede menstruation ikke kommer to gange i træk, kan du være gravid. Kontakt straks din læge. Start ikke på det næste blisterkort af Zoely, før din læge har kontrolleret, at du ikke er gravid.

Hvis du holder op med at tage Zoely

Du kan stoppe med at tage Zoely når som helst. Hvis du ikke ønsker at blive gravid, så spørg din læge først om andre former for prævention.

Hvis du stopper med at tage Zoely, fordi du ønsker at blive gravid, er det bedst, at du venter, til du har haft din første normale menstruation, inden du forsøger at blive gravid. Dermed får du bedre mulighed for at beregne barnets forventede fødselsdato.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Tal med lægen, hvis du får en bivirkning, især hvis den er generende eller bliver værre, eller hvis du får ændringer af dit helbred, som du tror, kan skyldes Zoely.

Der er en øget risiko for blodpropper i venerne (venøs tromboemboli (VTE)) eller blodpropper i pulsårerne (arteriel tromboemboli (ATE)) hos alle kvinder, der tager kombinerede hormonelle præventionsmidler. Se punkt 2 "Det skal du vide, før du begynder at tage Zoely" for nærmere oplysninger om de forskellige risici ved at tage kombinerede hormonelle præventionsmidler.

De følgende bivirkninger er blevet forbundet med brugen af Zoely:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- akne
- ændringer i menstruationer (f.eks. fravær eller uregelmæssighed)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- nedsat sexlyst, depression/nedtrykthed, humørsvingninger
- hovedpine eller migræne
- utilpashed (kvalme)
- kraftige menstruationer, brystmerter, bækkensmerter
- vægtøgning

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- øget appetit, væskeretention (ødem)
- hedeture
- opsvulmet mave (abdomen)
- øget svedtendens, hårtab, kløe, tør hud, fedtet hud
- følelse af tyngde i lemmerne
- regelmæssig, men sparsom menstruation, større bryster, brystknode, mælkeproduktion uden graviditet, præmenstruelt syndrom, smerter under sex, tørhed i skeden eller vulva, krampe i livmoderen
- irritabilitet
- forhøjede leverenzzymer

Sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- skadelige blodpropper i en vene eller pulsåre, for eksempel:
 - i et ben eller en fod (dvs. DVT)
 - i en lunge (dvs. PE)
 - hjerteanfald
 - slagtilfælde
 - mini-slagtilfælde eller midlertidige symptomer som et slagtilfælde kaldet et transitorisk iskæmisk anfald (TIA)
 - blodpropper i leveren, maven/tarmene, nyrerne eller øjet.

Risikoen for at få en blodprop kan være højere, hvis du har andre tilstande, som øger denne risiko. (Se punkt 2 for yderligere oplysninger om tilstande/forhold, som øger risikoen for blodpropper og symptomerne på en blodprop).

- nedsat appetit
- øget sexlyst
- opmærksomhedsforstyrrelser
- tørre øjne, kontaktlinse-intolerance
- mundtørhed
- gyldenbrune pigmentpletter, oftest i ansigtet, kraftig hårvækst
- vaginal lugt, ubehag i skeden eller vulva
- sultfølelse
- sygdom i galdeblæren

Der er rapporteret om allergiske reaktioner (overfølsomhed) hos brugere af Zoely, men hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data.

Yderligere information om de mulige bivirkningsændringer af menstruationen (f.eks. manglende eller uregelmæssig) under brugen af Zoely er beskrevet i punkt 3, 'Hvornår og hvordan tabletterne tages', 'Hvis du får uventet blødning' og 'Hvis du en eller flere gange ikke får din menstruation'.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

P-piller (inklusive Zoely), som ikke skal bruges, må ikke destrueres via spildevand eller det kommunale kloaksystem. De hormonelle aktive stoffer i tabletten kan have skadelige virkninger, hvis det udledes i vandet. Tabletterne skal returneres til apoteket eller destrueres på andre sikre måder i henhold til lokale retningslinjer. Disse foranstaltninger vil bidrage til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoely indeholder:

- Aktive stoffer: nomegestrolacetat og estradiol.
Hvide aktive filmovertrukne tabletter: Hver tablet indeholder 2,5 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg estradiol (som hemihydrat).
Gule filmovertrukne placebo-tabletter: Tabletterne indeholder ingen aktive stoffer.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne (hvide aktive og gule placebo filmovertrukne tabletter):
Lactosemonohydrat (se punkt 2 'Zoely indeholder lactose'), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), crospovidon (E1201), talcum (E553b), magnesiumstearat (E572) og kolloid vandfri silica.
Filmovertræk (hvide aktive filmovertrukne tabletter):
Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350 og talcum (E553b)
Filmovertræk (gule filmovertrukne placebo-tabletter):
Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350, talcum (E553b), gul jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

De aktive filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide og runde. De er mærket 'ne' på begge sider. Filmovertrukne placebo-tabletter er gule og runde. De er mærket 'p' på begge sider. Zoely leveres i en karton med blisterkort af 28 tabletter (24 hvide aktive filmovertrukne tabletter og 4 gule filmovertrukne placebo-tabletter) pakket i lag i en karton. Pakningsstørrelser: 28, 84, 168 og 364 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holland

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Nomegestrolacetat (NOMAC) og chlormadinonacetat (CMA) er begge progestinderivater med antigonadotrop virkning. Begge progestiner har yderligere antiøstrogen, men også antiandrogen aktivitet. Deres antiandrogene aktivitet er påvist at være 30 % (CMA) og 90 % (NOMAC) sammenlignet med cyproteronacetat (CPA), der er fastsat som antiandrogen referenceprogestin med 100 % antiandrogen aktivitet hos kastrerede androgenbehandlede rotter (Kuhl 2005).

De godkendte indikationer for nomegestrolacetat og chlormadinonacetat som monoterapi eller i kombination med estradiol eller ethinylestradiol er forskellige i de forskellige styrker og forskellige lande. Overordnet er de indiceret til gynækologiske og menstruelle lidelser, hormonerstatningsbehandling og, ved lavere doser, som hormonel prævention.

Meningiom er en sjælden hjernetumor, der udgår fra meninges. De fleste meningiomer er godartede, men deres intrakranielle placering kan føre til alvorlige og potentielt dødelige konsekvenser. Kvinder har ca. dobbelt så stor sandsynlighed for at udvikle det som mænd, hvilket tyder på, at kønhormoner spiller en rolle i fysiopatologien.

Risikoen for meningiom ved brug af nomegestrolacetat har været kendt siden 2018. Denne risiko blev da også drøftet under PSUSA-vurderingen (PSUSA/00002181/201801), der omfattede monoterapi-produkter indeholdende nomegestrol, og risikoen blev tilføjet i produktinformationen. I mellemtiden har nogle publikationer rapporteret om tilfælde af regression af meningiomer efter seponering af nomegestrol, hvilket tyder på, at lægemidlet har en hormonel/progestinagtig rolle i væksten af disse tumorer. Desuden blev risikoen drøftet under PSUSA-vurderingen af nomegestrol i kombination med estradiol (PSUSA/00002182/201801), hvilket førte til ændringer af produktinformationen og anbefaling af tæt overvågning for meningiom ved anvendelse som hormonsubstitution. Produktinformationen for Zoely blev ændret for at afspejle denne risiko.

For lægemidler indeholdende chlormadinonacetat blev der i Frankrig i 2019 iagttaget en stigning i antallet af caserapporter om meningiomer, og der blev gennemført supplerende risikominimeringsforanstaltninger på nationalt plan, herunder ændringer af produktinformationen for alle produkter indeholdende chlormadinon, 5 og 10 mg, for at afspejle risikoen for meningiom.

For yderligere at klarlægge sammenhængen mellem chlormadinonacetat/nomegestrolacetat og meningiomrisikoen har den franske gruppe EPI-PHARE (Nguyen et al 2021) gennemført to farmakoepidemiologiske studier på basis af data fra SNDS (Système national des données de santé — det franske nationale sundhedsdatasystem). Resultaterne tydede på øget risiko for meningiom, afhængigt af dosis og behandlingsvarighed ved behandling med nomegestrolacetat eller chlormadinonacetat.

Den 22. september 2021 indledte den franske nationale kompetente myndighed (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) derfor en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EC på grundlag af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af ovenstående problemstilling for benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende nomegestrol og produkter indeholdende chlormadinonacetat og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC har den 7. juli 2022 vedtaget en anbefaling, som CHMP efterfølgende har behandlet, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Virksomheden af chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat, også i kombination med ethinylestradiol eller estradiol, til de godkendte indikationer, er på godkendelsestidspunktet blevet vurderet ved central og national behandling af ansøgninger om markedsføringstilladelse og anses for at være fastslået.

De to nylige kohortestudier foretaget af Nguyen et al. (2021), der har til formål at vurdere den reelle virkning af længere tids anvendelse af CMA eller NOMAC på risikoen for meningiom hos kvinder, tilføjer veldefinerede, strukturerede og langsigtede data til den nuværende viden på grundlag af administrative sundhedsdata fra SNDS (Système National des Données de Santé), som dækker ca. 99 % af den franske befolkning. Resultaterne viste en øget risiko for intrakranielt meningiom efter eksponering for CMA eller NOMAC ved høj kumulativ dosis og længere eksponeringsvarighed, med potentielt fald efter seponering af CMA eller NOMAC. Sammenhængens styrke, de stærke dosisafhængige virkninger og den risikoreduktion, der er observeret efter mindst ét års seponering af behandlingen, underbygger sammenhængen mellem eksponering for CMA/NOMAC og øget risiko for meningiom.

Analysen af tilfælde efter markedsføring peger også i retning af en øget risiko for meningiom ved langtidsbrug af højdosisprodukter (CMA 5-10 mg og NOMAC 3,75-5 mg) til forskellige indikationer. For CMA vedrører de fleste indberettede tilfælde anvendelse af produktet til indikationen endometriose. For NOMAC er der indberettet flest tilfælde i forbindelse med off label-brug (prævention og endometriose), efterfulgt af indberetninger om godkendt behandling af uterusleiomyom og kraftig menstruationsblødning.

I en EudraVigilance-caseanalyse af meningiomer indberettet med CMA- eller NOMAC-holdige lægemidler fandtes desuden 359 caserapporter med CMA-holdige lægemidler og 461 caserapporter med NOMAC-holdige lægemidler, næsten alle hos kvinder, hvoraf de fleste var mellem 40 og 60 år. Caserapporterne hidrørte hovedsagelig fra Frankrig, med en kraftig stigning i 2019. Der blev kun fundet få caserapporter med lavdosis-NOMAC-kombinationsprodukter som Zoely.

Lavdosis-CMA-produkter (1-2 mg) og lavdosis-NOMAC-produkter (2,5 mg)

Risikoen for meningiom ved brug af CMA eller NOMAC er i forvejen anerkendt og afspejles aktuelt i produktinformationen som følger:

- Lavdosis-CMA-monoterapiprodukter: kontraindiceret for patienter med meningiom eller tidligere meningiom.
- Kombinationsprodukter med lavdosis-NOMAC: kontraindiceret for patienter med meningiom eller tidligere meningiom, og advarsel om risikoen for meningiom.

Som led i gennemgangen kunne der ikke identificeres nogen specifik øget risiko i forbindelse med brug af lavdosisprodukter, men det må bemærkes, at der er situationer, hvor patienter kan blive eksponeret for lavdosisprodukter i lang tid, hvorfor risikoen for meningiom i forbindelse med lavdosisprodukter anses for at være en potentiel vigtig risiko. Da risikoen øges med stigende kumulativ dosis, fandt PRAC, at produktinformationen for lægemidler indeholdende lavdosis-CMA (1-2 mg) eller -NOMAC (2,5 mg) bør indeholde en advarsel om denne risiko, og at sådanne produkter bør gøres kontraindiceret hos patienter med meningiom eller tidligere meningiom. Det må bemærkes, at for nogle produkter, f.eks. Zoely, var en kontraindikation og en advarsel om risikoen for meningiomer allerede afspejlet i produktinformationen, men PRAC anbefalede yderligere ændringer af den tidligere vedtagne ordlyd for at afspejle den aktuelle viden og af hensyn til overensstemmelsen med klassen. For produkter, der indeholder lavdosis-CMA eller -NOMAC, bør der desuden udarbejdes et målrettet opfølgende spørgeskema (hvis dette endnu ikke

er sket) med henblik på meningiomtilfælde for at sikre rapporter af høj kvalitet og lette årsagsvurderingen i fremtiden. PRAC vedtog hovedelementerne i dette målrettede opfølgningsspørgeskema.

Højddosis-CMA- (5-10 mg)- og højddosis-NOMAC (3,75-5 mg)-holdige produkter

Skønt meningiomer kun er indberettet som sjældne hændelser med CMA-holdige produkter, anses årsagssammenhængen mellem meningiom og højddosis-CMA- eller -NOMAC-holdige produkter for at være fastslået. Heraf vurderes det, at benefit/risk-forholdet for behandlingsmuligheder for højddosisprodukter bør begrænses til situationer, hvor andre interventioner anses for uhensigtsmæssige, og at behandlingen bør begrænses til den laveste effektive dosis og kortest mulige varighed. Desuden bør der i produktinformationen tilføjes en kontraindikation for patienter med meningiom eller tidligere meningiom samt en advarsel om, at der bør overvåges for meningiomsymptomer, og at behandlingen bør seponeres, hvis en patient diagnosticeres med meningiom. Desuden anbefalede PRAC, at produktinformationen indeholder oplysninger om resultaterne af de to epidemiologiske studier udført af Nguyen et al.

Under denne gennemgang tog PRAC stilling til behovet for at anbefale MRI-overvågning af patienter før og regelmæssigt under behandlingen med CMA eller NOMAC. PRAC fandt imidlertid, at denne foranstaltning ikke ville være forholdsmæssig i betragtning af byrden for de enkelte patienter og det meget store antal MRI'er, der må foretages for at diagnosticere et enkelt tilfælde af meningiom hos en symptomfri patient som følge af den lave forekomst af meningiom ved brug af CMA/NOMAC.

På baggrund af resultaterne af studierne udført af Nguyen et al. bør sundhedspersoner påmindes ved en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) om advarslen og kontraindikationen vedrørende risikoen for meningiom for alle produkter, og informeres om de nye restriktioner for anvendelse af højddosis-CMA- eller -NOMAC-holdige produkter. DHPC'en skal formidles i fællesskab af indehaverne af markedsføringstilladelse i hver medlemsstat. Denne meddelelse bør formidles til endokrinologer, gynækologer, alment praktiserende læger, videnskabelige selskaber og andre relevante målgrupper, som skal defineres nærmere på nationalt plan.

Endelig tog PRAC stilling til behovet for yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter med henblik på at vurdere effektiviteten af de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger og fandt, at alle indehavere af markedsføringstilladelse bør analysere ordineringspraksis og -bevidsthed hos de ordinerende læger og vurdere effektiviteten af de nyindførte risikominimeringsforanstaltninger i de kommende PSUR'er for de respektive aktive stoffer.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EC for alle produkter indeholdende chlormadinonacetat og nomegestrolacetat.
- PRAC gennemgik de tilgængelige data om risikoen for meningiom under og efter brug af lægemidler, der indeholder chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat enten alene eller i kombination, navnlig de epidemiologiske studier, herunder den franske sundhedsforsikrings studier (CNAM), samt caserapporter efter markedsføring og data indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse.
- PRAC konkluderede ud fra dataene, at den absolutte risiko fortsat er lav for meningiom som følge af behandling med produkter indeholdende chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat. Risikoen øges imidlertid med stigende kumulative doser og

behandlingsvarighed af chlormadinon- eller nomegestrolacetat. PRAC bemærkede også, at risikoen for meningiom kan aftage efter seponering af behandlingen.

- PRAC anbefalede derfor, at behandling med produkter indeholdende høje doser af chlormadinonacetat (5-10 mg) eller nomegestrolacetat (3,75-5 mg) begrænses til situationer, hvor andre behandlinger eller interventioner anses for uegnede. Behandlingen bør begrænses til den laveste effektive dosis og kortest mulige varighed. Desuden anbefalede udvalget, at disse højdosisprodukter gøres kontraindiceret for patienter med meningiom eller tidligere meningiom.
- PRAC konkluderede også, at selvom der ikke specifikt blev identificeret nogen øget risiko for meningiomer efter brug af produkter indeholdende chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat, hverken alene eller i kombination, bemærkes det, at der er situationer, hvor patienter kan blive eksponeret for lavdosisprodukter i lang tid. Da risikoen øges med stigende kumulative doser af chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat, anbefalede udvalget, at produkter med lavdosis-chlormadinonacetat (1-2 mg) og -nomegestrolacetat (2,5 mg) også gøres kontraindiceret hos patienter med meningiom eller tidligere meningiom.
- Udvalget anbefalede yderligere opdateringer af produktinformationen for produkter, indeholdende chlormadinonacetat og produkter indeholdende nomegestrol for at afspejle den aktuelle viden om meningiomrisikoen.
- Udvalget anbefalede, at alle indehavere af markedsføringstilladelse vurderer effektiviteten af de nyindførte risikominimeringsforanstaltninger i de kommende PSUR'er for de pågældende aktive stoffer.

På baggrund af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende chlormadinonacetat og produkter indeholdende nomegestrol fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen.

Der vil blive udsendt en direkte meddelelse til sundhedspersoner med ovennævnte anbefalinger.

Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for produkter indeholdende chlormadinonacetat og produkter indeholdende nomegestrolacetat.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig de overordnede konklusioner og begrundelser vedrørende anbefalingen.

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende nomegestrol og chlormadinon fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen, og i henhold til ovennævnte betingelser.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for nomegestrolholdige lægemidler og chlormadinonholdige lægemidler.