

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En vit aktiv tablett innehåller 2,5 mg nomegestrolacetat och 1,5 mg estradiol (som hemihydrat).  
En gul placebotablett innehåller inga aktiva substanser.

### Hjälpämnen med känd effekt

En vit aktiv tablett innehåller 57,7 mg laktosmonohydrat.  
En gul placebotablett innehåller 61,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Den aktiva tabletten är vit, rund och märkt med ”ne” på båda sidorna.  
Placebotabletten är gul, rund och märkt med ”p” på båda sidorna.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception.

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt har inte fastställts hos ungdomar under 18 års ålder. Det finns ingen relevant användning av Zoely för barn eller ungdomar före menstruationsdebut.

### Administreringssätt

Oral användning.

### Hur man tar Zoely

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

### Hur man påbörjar behandling med Zoely

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

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

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

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

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

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

*Efter abort i första trimestern*

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

*Efter förlossning eller abort i andra trimestern*

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

För ammande kvinnor se avsnitt 4.6.

### Glömd tablett

Följande rekommendationer gäller endast glömda vita aktiva tabletter:

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

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

Glömd tablett kan hanteras med hjälp av följande två grundregler:

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

#### *Dag 1-7*

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

#### *Dag 8-17*

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

#### *Dag 18-24*

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

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

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

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

#### *Följande råd gäller endast glömda gula placebotabletter:*

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

#### *Råd vid gastrointestinala besvär*

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

### Hur man ändrar eller skjuter upp bortfallsblödningen (menstruationen)

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av Zoely, ska man omedelbart sluta använda läkemedlet.

- Förekomst av eller risk för venös tromboemboli (VTE)
  - o venös tromboemboli – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t ex djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
  - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboemboli, t ex aktiverat protein C (APC)-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
  - o större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
  - o hög risk för venös tromboemboli på grund av förekomst av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboemboli (ATE)
  - o arteriell tromboemboli – pågående ATE, anamnes på ATE (t ex hjärtinfarkt) eller prodromala tillstånd (t ex angina pectoris).
  - o cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t ex transitorisk ischemisk attack [TIA]).
  - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboemboli, t ex hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
  - o migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
  - o hög risk för arteriell tromboemboli på grund av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomsten av en allvarlig riskfaktor som:
    - diabetes mellitus med vaskulära symtom
    - allvarlig hypertoni
    - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Förekomst av eller anamnes på pankreatit om den är associerad med svår hypertriglyceridemi.
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärderna inte har normaliserats.
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t ex i genitalorganen eller bröstet).
- Meningiom eller anamnes på meningiom.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Varningar**

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

I händelse av försämring eller en första uppkomst av dessa tillstånd eller riskfaktorer, bör kvinnan rådaskontaktas sin läkare/barnmorska för att ta ställning till om användningen av Zoely bör avbrytas. Alla data som presenteras nedan är baserade på epidemiologiska data som bygger på användning av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol och är tillämpliga för Zoely.

### **Risk för venös tromboemboli (VTE)**

- Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboemboli (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Zoely kan även ge en risk för VTE i samma utsträckning som visats med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel, hur hennes riskfaktorer påverkar denna risk och att hennes risk för VTE är störst under det första årets användning. Det finns också vissa belägg för att risken ökar när ett kombinerat hormonellt preventivmedel sätts in igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**
- Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period av ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Epidemiologiska studier med kvinnor som använder låg dos av kombinerade hormonella preventivmedel (<50 mikrogram etinylestradiol) har visat att av 10 000 kvinnor kommer mellan 6 och 12 att utveckla VTE under ett år.
- Man uppskattar att av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6<sup>1</sup> att utveckla en VTE under ett år.
- Antalet fall av VTE per år med kombinerade hormonella preventivmedel med låg dos är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller efter förlossning.
- VTE kan vara dödligt i 1-2% av fallen.
- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats inträffa i andra blodkärl, t ex i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer, hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel.

### **Riskfaktorer för VTE**

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

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

**Tabell: Riskfaktorer för VTE**

| <b>Risikfaktor</b>                     | <b>Kommentar</b>  |
|--|---|
| Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> ) | Risken ökar avsevärt när BMI ökar.<br><br>Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer. |

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

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

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

### **Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)**

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

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

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

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

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

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

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

### **Risk för arteriell tromboemboli (ATE)**

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

### **Risikfaktorer för ATE**

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

**Tabell: Riskfaktorer för ATE**

| <b>Risikfaktor</b>   | <b>Kommentar</b>   |
|--|--|
| Stigande ålder   | Framför allt hos kvinnor över 35 år.   |
| Rökning  | Kvinnor över 35 år bör avrådas från att röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.               |
| Hypertoni  |  |
| Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )   | Risken ökar avsevärt när BMI ökar.<br><br>Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.  |
| Positiv hereditet (arteriell tromboemboli hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga årt ex före 50 års ålder). | Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.                                     |
| Migrän   | En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl till att omedelbart avbryta användandet. |
| Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser   | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.   |

### **Symtom på ATE**

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

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

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



Symtom på en hjärtinfarkt kan omfatta:

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

### Tumörer

- En ökad risk för cervixcancer har rapporterats vid långtidsanvändning av kombinerade p-piller i vissa epidemiologiska studier (>5 år) men det råder fortfarande olika uppfattningar om i vilken utsträckning dessa fynd kan hänföras till de förbryllande effekterna av sexuellt beteende och andra faktorer som humant papillomvirus (HPV). Inga epidemiologiska data rörande risken för cervixcancer hos användare av Zoely finns tillgängliga.
- Vid användning av högdos kombinerade p-piller (50 mikrogram etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om det också gäller kombinerade p-piller som innehåller 17 $\beta$ -estradiol återstår att bevisa.
- En meta-analys från 54 epidemiologiska studier visade en något ökad relativ risk (RR=1,24) för att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under 10 år efter avslutad behandling med kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av diagnostiserad bröstcancer hos dem som använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller litet jämfört med den totala risken för att få bröstcancer. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade än hos dem som aldrig använt p-piller. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare bröstcancerdiagnos hos användare av kombinerade p-piller, en biologisk effekt av p-piller eller en kombination av båda.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör ska därför övervägas som differentialdiagnos då kraftig smärta i bukens övre del, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

### Meningiom

Förekomst av meningiom (en eller flera tumörer) har rapporterats i samband med användning av nomegesterolacetat, främst vid höga doser och vid långvarig användning (många år). Patienterna bör övervakas avseende tecken och symtom på meningiom enligt gällande klinisk praxis. Om en patient diagnostiseras med meningiom måste all behandling med nomegesterolacetatinnehållande läkemedel avbrytas som en säkerhetsåtgärd.

Det finns vissa evidens för att risken för meningiom kan minska efter utsättning av behandlingen med nomegesterolacetat.

### Hepatit C

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

### Andra tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för detta, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.
- Även om mindre ökning av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta ökning ovanligt. Något samband mellan användning av kombinerade p-piller och klinisk hypertoni har inte fastställts. Om en kliniskt manifest blodtrycksökning uppträder vid användning av kombinerade p-piller är det lämpligt att behandlingen avbryts och hypertoni behandlas. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med kombinerade p-piller återupptas, om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.
- Följande tillstånd har rapporterats uppträda eller förvärras både under graviditet och vid användning av kombinerade p-piller, men bevisen för ett samband med kombinerade p-piller är ofullständiga: ikterus och/eller pruritus i samband med kolestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otoskleros-relaterad hörselnedsättning.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt och förvärvat angioödem.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med kombinerade p-piller tills levervärdena har normaliserats. Vid recidiv av kolestatisk ikterus, som först uppträtt under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner, ska behandlingen med kombinerade p-piller avbrytas.
- Även om kombinerade p-piller kan ha en effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans, finns inga bevis för att den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller i lågdos (innehållande <0,05 mg etinylestradiol) behöver ändras. Kvinnor med diabetes ska emellertid observeras noggrant vid användning av kombinerade p-piller, särskilt under den första månaden av behandlingen.
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit och förvärrad depression har associerats med användning av kombinerade p-piller.
- Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolet strålning när de använder kombinerade p-piller.
- Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

### Läkarundersökning/konsultation

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

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

Kvinnor ska upplysas om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot infektioner med humant immunbristvirus (hiv), vilket kan leda till förvärvat immunbristsyndrom [AIDS] eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

### Minskad effekt

Skyddseffekten av kombinerade p-piller kan minska vid t ex glömda tabletter (se avsnitt 4.2), gastrointestinala besvär under intag av aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller vid samtidigt intag av

läkemedel som minskar plasmakoncentrationerna av nomegestrolacetat och/eller estradiol (se avsnitt 4.5).

#### Kontroll av menstruationscykeln

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

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

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

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

#### Pediatrik population

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

#### Laboratorieundersökningar

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

#### Hjälpämnen

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd, såsom galaktasintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, ska inte ta detta läkemedel.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Interaktioner

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

#### Påverkan av andra läkemedel på Zoely

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

Hepatisk metabolism: Interaktioner kan inträffa med substanser som inducerar CYP450-enzym, vilket kan resultera i reducerade koncentrationer av könshormoner och minskad effekt av kombinerade

p-piller, inklusive Zoely. Dessa substanser representeras främst av antikrampiva medel (t ex karbamazepin, topiramid, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamid); anti-infektiösa läkemedel (t ex rifampicin, rifabutin, griseofulvin); johannesört; bosentan samt HIV eller hepatit C-virus (HCV) proteashämmare (t ex ritonavir, boceprevir, telaprevir) och icke-nukleosid omvänt transkriptshämmare (t ex efavirenz).

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

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

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

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

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

#### Påverkan av Zoely på andra läkemedel

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

#### Andra interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Zoely är inte indicerat under graviditet.

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

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

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

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

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

#### Amning

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

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De vanligaste rapporterade biverkningarna i dessa kliniska prövningar var akne (15,4 %) och oregelbunden bortfallsblödning (9,8 %).

En ökad risk för venös och arteriell tromboemboli som orsak till allvarliga biverkningar har observerats vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4).

#### Biverkningar i tabellform

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

Biverkningarna är listade enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och sorteras efter frekvens enligt följande konvention; mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

Tabell: Lista över biverkningar

| Klassificering av organsystem | Biverkningar med MedDRA term <sup>1</sup> |  |                             |               |
|-------------------------------|---|--|-----------------------------|---------------|
|                               | Mycket vanliga                            | Vanliga  | Mindre vanliga              | Sällsynta     |
| Metabolism och nutrition      |   |  | ökad aptit, vätskeretention | minskad aptit |
| Psykiska störningar           |   | minskad libido, depression/nedstämdhet, humörsvängningar |                             | ökad libido   |

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

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

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

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## 4.9 Överdoser

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

Det östrogen som finns i Zoely är 17 $\beta$ -estradiol, ett östrogen identiskt med endogent humant 17 $\beta$ -estradiol.

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

Metodfel: 0,40 (övre gräns 95 % KI 1,03).

Metod- och användarfel: 0,38 (övre gräns 95 % KI 0,97).

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

Metodfel: 1,22 (övre gräns 95 % KI 2,18).

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

I en randomiserad, öppen studie behandlades 32 kvinnor i 6 cykler med Zoely.

När behandlingen med Zoely avslutats observerades en återkomst av ovulationen under de första 28 dagarna efter sista tablettintag hos 79 % av kvinnorna.

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

### Pediatriisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Nomegestrolacetat

#### *Absorption*

Oralt administrerat nomegestrolacetat absorberas snabbt.

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

#### *Distribution*

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

#### *Metabolism*

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

#### *Eliminering*

Halveringstiden för eliminering ( $t_{1/2}$ ) är 46 timmar (med spridningen 28-83 tim) vid steady-state.

Halveringstiden för eliminering av metaboliterna har inte fastställts.

Nomegestrolacetat utsöndras via urin och feces. Ungefär 80 % av dosen utsöndras via urinen och feces inom 4 dagar. Efter 10 dagar var utsöndringen av nomegestrolacetat nästan fullständig och mängden som utsöndrades var större i feces än i urinen.

#### *Linjäritet*

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

#### *Steady-state förhållanden*

Farmakokinetiken av nomegestrolacetat påverkas inte av SHBG. Steady-state uppnås efter 5 dagar.

Maximal plasmakoncentration av nomegestrolacetat på cirka 12 ng/ml uppnås 1,5 tim efter dosering.

Medelplasmakoncentration vid steady-state är 4 ng/ml.

#### *Läkemedelsinteraktioner*

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

### Estradiol

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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



### *Metabolism*

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

### *Eliminering*

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

### *Steady-state förhållanden*

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

### Särskilda populationer

#### *Effekt av nedsatt njurfunktion*

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

#### *Effekt av nedsatt leverfunktion*

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

#### *Etniska grupper*

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

#### *Pediatrisk population*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna (vita aktiva filmdragerade tabletter och gula filmdragerade placebotabletter)

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Krospovidon (E1201)

Talk (E553b)

Magnesiumstearat (E572)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

#### Tabletthölje (vita aktiva filmdragerade tabletter)

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

#### Tabletthölje (gula filmdragerade placebotabletter)

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 juli 2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 10 maj 2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederländerna

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

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

En vit aktiv tablett innehåller 2,5 mg nomegestrolacetat och 1,5 mg estradiol (som hemihydrat).  
En gul placebotablett innehåller inga aktiva substanser.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

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

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zoely

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Theramex Ireland Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

[Ruta för placering av veckodagsetikett där det står:] Placera veckodagsetiketten här

[Dagnumrering för varje individuell tablett:] Start, 2, ....28

[Pilar som visar i vilken ordning tablettarna ska tas:] →

## ARK MED VECKODAGSETIKETTER SOM MEDFÖLJER BIPACKSEDELN

### Veckodagsetiketter

Välj den veckodagsetikett som börjar med din startdag.

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

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

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

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

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

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

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

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

#### Viktig information om kombinerade hormonella preventivmedel:

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

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

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

#### I denna bipacksedel finns information om följande:

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

#### 1. Vad Zoely är och vad det används för

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

- Alla 24 vita filmdragerade tabletter är aktiva tabletter som innehåller en liten mängd av två olika kvinnliga könshormoner. Dessa är nomegestrolacetat (ett gestagen) och estradiol (ett östrogen).
- De 4 gula filmdragerade tablettorna är inaktiva tabletter som inte innehåller några hormoner och kallas placebotabletter.
- P-piller som innehåller två olika hormoner, såsom Zoely, kallas för kombinerade p-piller.
- Nomegestrolacetat (gestagenet i Zoely) och estradiol (östrogenet i Zoely) samverkar för att förhindra ovulation (ägglossning, då ägg lossnar från äggstocken) och minskar chansen för att ägg som lossnat ska befruktas och göra dig gravid.

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder Zoely

##### Allmän information

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

Innan du kan börja ta Zoely kommer din läkare/barnmorska att ställa frågor om din personliga och dina nära släktingars sjukdomshistoria för att kunna ge dig individuella råd för behandlingen.

Läkaren/barnmorskan kommer också att mäta ditt blodtryck och beroende på din personliga situation även utföra andra undersökningar.

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

**Zoely, liksom andra preventivmedel som innehåller hormoner, skyddar inte mot infektioner med humant immunbristvirus (HIV) (vilket kan leda till förvärvat immunbristsyndrom, AIDS) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.**

### **Använd inte Zoely**

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

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

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

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Zoely.

När ska du kontakta läkare?

Sök omedelbart läkare om du:

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

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

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

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

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

- ärftligt och förvärvat angioödem. Rådgör med din läkare omedelbart om du får symtom på angioödem, som svullnad i ansikte, tunga eller svalg, får svårigheter att svälja eller nässelutslag tillsammans med andningssvårigheter. Läkemedel som innehåller östrogener kan framkalla eller förvärra symtomen för angioödem.
- epilepsi (se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Zoely")
- leversjukdom (t ex gulsot) eller sjukdom i gallblåsan (t ex gallsten)
- diabetes
- depression
- Crohns sjukdom eller ulcerös kolit (kronisk inflammatorisk tarmsjukdom)
- systemisk lupus erythematosus (SLE, en sjukdom som påverkar ditt naturliga immunförsvar)
- hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS, en sjukdom som påverkar blodkoaguleringen och orsakar njursvikt)
- sicklecellanemi (en ärftlig sjukdom som påverkar de röda blodkropparna)
- förhöjda nivåer av blodfetter (hypertriglyceridemi) eller ärftlighet för detta tillstånd. Hypertriglyceridemi har förknippats med en ökad risk att utveckla pankreatit (inflammation i bukspottkörteln).
- en inflammation i venerna under huden (ytlig tromboflebit)
- åderbräck
- ett tillstånd som uppträdde för första gången, eller förvärrades, under graviditet eller tidigare användning av kvinnliga hormoner (t ex hörselnedsättning, porfyri [en blodsjukdom], herpes gestationis [hudutslag med blåsor som uppträder under graviditet], Sydenhams korea [neurologisk sjukdom där ofrivilliga plötsliga kroppsrörelser förekommer])
- eller någon gång har haft kloasma (gulbruna pigmentfläckar på huden, s k graviditetsfläckar, framför allt i ansiktet). I så fall ska du undvika alltför mycket solljus eller ultraviolett strålning.

### **Tala även om för din läkare om:**

- en nära släkting har, eller någon gång har haft, bröstcancer
- du behöver genomgå en operation eller om du blir sängliggande en längre tid (se avsnitt 2 "Blodproppar")



- du precis har fött barn, då du löper ökad risk för blodproppar. Fråga din läkare hur snart efter förlossningen du kan börja ta Zoely.

## BLODPROPPAR

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

Blodproppar kan bildas

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

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

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

## SÅ HÄR KÄNNER DU IGEN EN BLODPROPP

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

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

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• plötslig svaghet eller domningar i ansikte, armar eller ben, speciellt på ena sidan av kroppen</li> <li>• plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå</li> <li>• plötsligt svårt att se med ett eller båda ögonen</li> <li>• plötsliga svårigheter med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination</li> <li>• plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak</li> <li>• medvetslöshet eller svimning med eller utan anfall.</li> </ul> <p>Ibland kan symtomen på stroke vara kortvariga med nästan omedelbar eller fullständig återhämtning, men du ska ändå omedelbart söka läkare eftersom du löper risk att drabbas av en ny stroke.</p> | Stroke                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• svullnad och lätt blåmissfärgning av ben eller arm</li> <li>• svår buksmärta (akut buk).</li> </ul>  | Blodproppar som blockerar andra blodkärl |

## BLODPROPPAR I EN VEN

### Vad kan hända om en blodpropp bildas i en ven?

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

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

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

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

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

### Hur stor är risken för att utveckla en blodpropp?

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

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

- Av 10 000 kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och inte är gravida, utvecklar cirka 2 en blodpropp under ett år.
- Av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel, noretisteron, eller norgestimut utvecklar cirka 5-7 en blodpropp under ett år.
- Risken för blodpropp med Zoely jämfört med ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel är ungefär samma.
- Risken för en blodpropp varierar beroende på din personliga medicinska historia (se "Faktorer som ökar risken för en blodpropp" nedan).

|  |  |
|--|--|
|  | <b>Risk för att utveckla en blodpropp under ett år</b> |
| Kvinnor som <b>inte använder</b> ett kombinerat hormonellt | Cirka 2 av 10 000 kvinnor                              |

|  |   |
|--|---|
| preventivmedel och som inte är gravida   |   |
| Kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller <b>levonorgestrel, noretisteron eller norgestimät</b> | Cirka 5-7 av 10 000 kvinnor   |
| Kvinnor som använder Zoely   | Ungefär samma som med andra kombinerade hormonella preventivmedel, inklusive preventivmedel som innehåller levonorgestrel |

### Faktorer som kan öka risken för en blodpropp i en ven

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

- om du är mycket överviktig (kroppsmasseindex eller BMI över 30 kg/m<sup>2</sup>)
- om någon nära släkting har haft en blodpropp i benet, lungan eller andra organ vid ung ålder (t ex yngre än cirka 50 år). I så fall kan du ha en ärftlig blodkoaguleringsjukdom.
- om du behöver genomgå en operation eller blir sängliggande en längre tid på grund av en skada eller sjukdom, eller om du har ett gipsat ben. Användningen av Zoely kan behöva avbrytas i flera veckor innan en operation eller medan du är mindre rörlig. Om du måste sluta använda Zoely, fråga din läkare när du kan börja använda det igen.
- med stigande ålder (särskilt om du är över cirka 35 år)
- om du har fött barn för några veckor sedan.

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

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

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

Din läkare kan besluta att du måste sluta använda Zoely.

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

### BLODPROPPAR I EN ARTÄR

#### Vad kan hända om en blodpropp bildas i en artär?

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

#### Faktorer som kan öka risken för en blodpropp i en artär

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

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

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

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

### **Cancer**

Bröstcancer har upptäckts något oftare hos kvinnor som använder kombinerade preventivmedel, men det är inte klarlagt om den orsakats av kombinerade p-piller. Det kan t ex vara så att tumörer upptäcks oftare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller eftersom de genomgår fler bröstundersökningar hos sin läkare. När man slutar med kombinerade p-piller försvinner den ökade risken gradvis. Det är viktigt att du undersöker dina bröst regelbundet och kontaktar din läkare om du känner någon knöl. Du bör också berätta för din läkare om en nära släkting har eller har haft bröstcancer (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”).

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

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

### **Meningiom**

Användning av nomegesterolacetat har förknippats med utveckling av en vanligtvis godartad tumör som förekommer i vävnadsskiktet mellan hjärnan och skallbenet (meningiom). Risken ökar främst när du använder höga doser under en längre tid (flera år). Om du har fått diagnosen meningiom kommer din läkare att avbryta din behandling med Zoely (se avsnittet ”Använd inte Zoely”). Om du får symtom som till exempel synförändringar (dubbelseende eller dimsyn), hörselnedsättning eller öronsusningar, försämrat luktsinne, huvudvärk som förvärras med tiden, minnesförlust, krampanfall eller svaghet i armar och ben måste du omedelbart tala med din läkare.

### **Psykiska störningar**

Vissa kvinnor som använder hormonella preventivmedel, inräknat Zoely, har rapporterat depression eller nedstämdhet. Depressioner kan vara allvarliga och ibland leda till självmordstankar. Om du upplever humörförändringar och symtom på depression ska du snarast möjligt kontakta läkare för rådgivning.

### **Laboratorieundersökningar**

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

### **Barn och ungdomar**

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

### **Andra läkemedel och Zoely**

Tala om för läkare/barmorska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala också om för annan hälso- och sjukvårdspersonal som förskriver eller dispenserar läkemedel till dig att du använder Zoely.

- Det finns läkemedel som kan minska den graviditetsförebyggande effekten av Zoely eller som kan orsaka oväntade blödningar. Det gäller för läkemedel som används vid behandling av:
  - epilepsi (t ex primidon, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramet, felbamet)
  - tuberkulos (t ex rifampicin)
  - HIV-infektion (t ex rifabutin, ritonavir, efavirenz)
  - hepatit C-virus (HCV) infektioner (t ex proteashämmare)
  - andra infektionssjukdomar (t ex griseofulvin)
  - högt blodtryck i blodkärlen i lungorna, så kallad pulmonell arteriell hypertoni (bosentan).

- Naturläkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*), kan också hindra Zoely från att fungera som det ska. Om du vill använda naturläkemedel som innehåller johannesört när du redan använder Zoely bör du först rådfråga din läkare.
- Om du använder läkemedel eller naturläkemedel som kan göra Zoely mindre effektivt ska en barriärmetod användas. Eftersom effekten av ett annat läkemedel på Zoely kan finnas kvar i upp till 28 dagar efter att du har slutat använda läkemedlet, är det nödvändigt att använda en barriärmetod under hela denna tid.
- Vissa läkemedel kan öka mängden aktiv substans från Zoely i blodet. Effekten av p-pillret finns kvar men berätta för din läkare om du använder något läkemedel mot svampinfektion som innehåller ketokonazol.
- Zoely kan också störa effekten av andra läkemedel – som epilepsiläkemedlet lamotrigin.
- Hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir såväl som behandlingen glekaprevir/pibrentasvir kan orsaka förhöjda leverfunktionsvärden i blodprovresultat (ökning av ALAT-leverenzym) hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande etinylestradiol. Zoely innehåller estradiol istället för etinylestradiol. Det är inte känt huruvida en ökning av ALAT-leverenzym kan inträffa vid användning av Zoely tillsammans med denna HCV-kombinationsbehandling. Din läkare kommer att ge dig råd.

### **Graviditet och amning**

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

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

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

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

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Zoely innehåller laktos**

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

## **3. Hur du använder Zoely**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare/barnmorska eller apotekspersonal om du är osäker.

### **När och hur du ska ta tablettorna**

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

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

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

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

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

Börja på nästa tabletkarta direkt efter att du har tagit den sista gula placebotabletten, även om menstruationen inte har slutat. Det betyder att du alltid kommer att börja på en ny tabletkarta på samma veckodag och att menstruationen kommer ungefär på samma veckodagar varje månad. En del kvinnor kanske inte får sin menstruation varje månad medan de tar de gula placebotabletterna. Om du har tagit Zoely varje dag enligt instruktionerna, är det inte troligt att du är gravid (se också avsnitt 3 "Om din menstruation har uteblivit en eller flera gånger").

### Hur du börjar ta första förpackningen Zoely

#### Om du inte har tagit något preventivmedel med hormoner under föregående månad

Börja ta Zoely på den första dagen i den naturliga menstruationscykeln (dvs på menstruationens första dag). Om du börjar med Zoely på menstruationens första dag kommer du att vara skyddad mot graviditet direkt. Du behöver inte använda någon kompletterande preventivmetod.

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

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

Om du följer instruktionerna behöver du inte använda något kompletterande skydd. Om du är osäker på om du är skyddad eller inte, rådfråga läkare/barnmorska.

#### Byte från ett p-piller med enbart gestagent hormon (minipiller)

Du kan byta från p-piller med enbart gestagent hormon vilken dag som helst till att börja med Zoely dagen efter, men du måste använda en barriärmetod som preventivmedel (till exempel en kondom) under de första sju dagarna du tar Zoely.

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

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

#### Efter att ha fött barn

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

Rådfråga läkare/barnmorska eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Efter missfall eller abort

Följ din läkare/barnmorskas råd.

### **Om du har tagit för stor mängd av Zoely**

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

## Om du har glömt att ta Zoely

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

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

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

Ta den glömda vita aktiva tablett så snart du kan, även om det betyder att du måste ta två tabletter samtidigt, och ta sedan nästa tablett vid den vanliga tiden. Använd en barriärmetod som preventivmedel (till exempel en kondom) för kompletterande skydd tills du har tagit dina tabletter korrekt under 7 dagar i följd.

Om du har haft sex veckan innan de glömda tabletterna finns en risk för att du kan bli eller är gravid. Kontakta i så fall din läkare/barnmorska omedelbart.

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

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

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

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

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

*Alternativ 1:* Ta den senast glömda vita aktiva tablett så snart du kan (även om det betyder att du måste ta två tabletter samtidigt) och ta sedan nästa tablett vid den vanliga tiden. Börja på nästa tablettkarta direkt efter att de vita aktiva tabletterna i den pågående tablettkartan är slut, **hoppa över de gula placebotabletterna**. Du kanske inte får någon menstruation förrän du tar de gula tabletterna i slutet på nästa tablettkarta, men du kan få en lätt eller menstruationslik blödning under tiden då du tar de vita aktiva tabletterna.

*Alternativ 2.* Sluta att ta de vita aktiva tabletterna. Börja ta de gula placebotabletterna under maximalt 3 dagar så att det totala antalet placebotabletter inklusive glömda vita aktiva tabletter inte överstiger 4. När de gula placebotabletterna intagits, påbörja nästa tablettkarta.

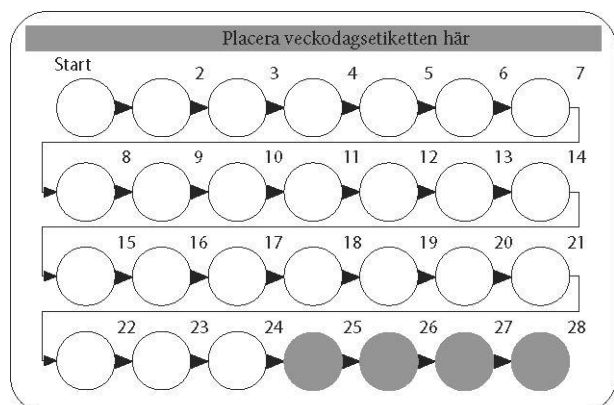
Om du är osäker på hur många vita aktiva tabletter du har glömt, följ alternativ 1, använd en barriärmetod som kondom för kompletterande skydd tills du tagit dina tabletter korrekt 7 dagar i följd och kontakta läkare/barnmorska (eftersom du kanske inte har skyddats från att bli gravid). Om du har glömt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

### Följande råd gäller endast glömda gula placebotabletter

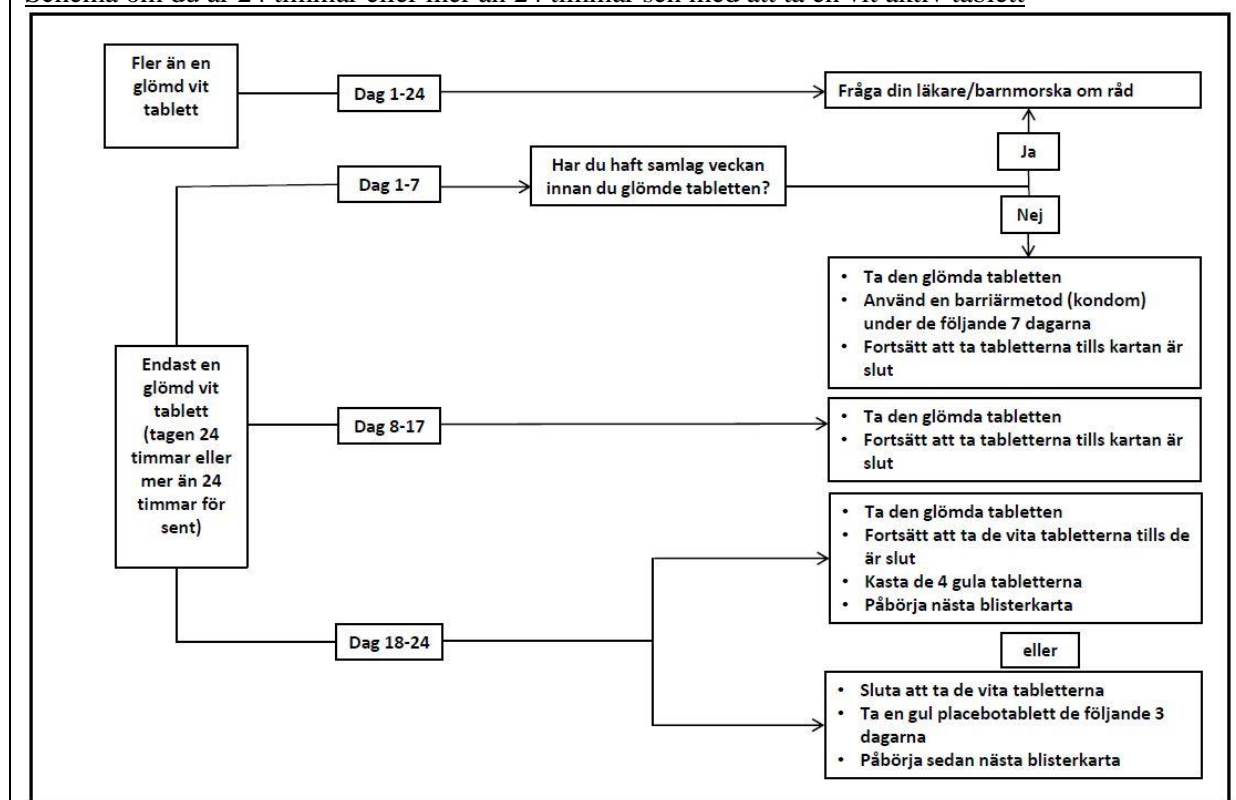
De fyra sista gula tabletterna på tablettkartans fjärde rad är placebotabletter som inte innehåller någon aktiv substans. Om du glömmet att ta en av dessa tabletter skyddar Zoely fortfarande mot graviditet.

Kasta bort de gula tabletter som du glömt och börja ta tabletterna på nästa tabletkarta på den vanliga tiden.

### Bild



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



### Om du kräks eller har svår diarré

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

De gula tabletterna är placebotabletter som inte innehåller några aktiva substanser. Om du kräks eller har svår diarré inom 3-4 timmar efter att ha tagit en gul placebotablett, kvarstår Zoelys skydd mot graviditet.



### **Om du vill förskjuta din menstruation**

Även om det inte rekommenderas, kan du förskjuta menstruationen genom att hoppa över de gula placebotabletterna från den fjärde raden och direkt påbörja nästa tablettkarta med Zoely. Du kan få en lätt eller menstruationslik blödning under användning av den andra tablettkartan. När du vill att menstruationen ska börja, under andra tablettkartan, sluta att ta de vita aktiva tabletterna och börja ta de gula placebotabletterna. Avsluta denna andra tablettkarta genom att ta de 4 gula placebotabletterna och påbörja sedan nästa tablettkarta (den tredje). *Om du är osäker på hur du ska gå tillväga, fråga din läkare/barnmorska eller apotekspersonal.*

### **Om du vill ändra menstruationens startdag**

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

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

### **Om du får en oväntad blödning**

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

### **Om din menstruation har uteblivit en eller flera gånger**

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

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

### **Om du slutar att ta Zoely**

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

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

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

## **4. Eventuella biverkningar**

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

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

Följande biverkningar har sammankopplats med Zoely:

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

- akne
- menstruationsrubbningar (t ex utebliven eller oregelbunden menstruation)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare/barnmorska, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Zoely ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Det här läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

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

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

**Tillverkare**

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

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederländerna

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

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

**Bilaga IV**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Nomegestrolacetat (NOMAC) och klormadinonacetat (CMA) är båda progestinderivat med antigonadotropa effekter. Båda progestinerna har ytterligare antiöstrogen men även antiandrogen aktivitet. Deras antiandrogena aktivitet har visat sig vara 30 procent (CMA) och 90 procent (NOMAC) jämfört med cyproteronacetat (CPA) som sattes in som en referensantiandrogen progestin med 100 procent antiandrogen aktivitet hos kastrerade androgenbehandlade råttor (Kuhl 2005).

De godkända indikationerna för nomegestrolacetat och klormadinonacetat som monoterapi eller i kombination med estradiol eller etinylestradiol skiljer sig åt mellan de olika styrkorna och mellan de olika länderna. De är i allmänhet indicerade för gynekologiska och menstruella störningar, som hormonell substitutionsterapi och, vid lägre doser, som hormonella preventivmedel.

Meningiom är en sällsynt hjärntumör som utvecklas i hjärn- eller ryggmärgshinnorna. Även om de flesta meningiom är godartade tumörer kan deras intrakraniella placering få allvarliga och potentiellt dödliga följder. Kvinnor löper ungefär dubbelt så stor risk att utveckla meningiom som män, vilket tyder på att könshormoner har en roll i patofysiologin.

Risken för meningiom i samband med användning av nomegestrolacetat är känd sedan 2018. Denna risk diskuterades sedan under PSUSA-bedömningen (PSUSA/00002181/201801) av monoterapiprodukter som innehåller nomegestrol och fördes in i produktinformationen. I vissa publikationer redovisades under tiden fallrapporter om meningiomregression efter utsättning av nomegestrol, vilket tyder på att läkemedlet har en hormonell/progestisk roll vid tillväxten av dessa tumörer. Risken diskuterades dessutom under PSUSA-bedömningen av nomegestrol i kombination med estradiol (PSUSA/00002182/201801), vilket ledde till att produktinformationen ändrades till att rekommendera noggrann övervakning av meningiom vid användning som hormonell substitutionsterapi (HRT). Produktinformationen för Zoely ändrades för att återspegla denna risk.

För läkemedel som innehåller klormadinonacetat sågs en ökning av antalet fallrapporter om meningiom i Frankrike 2019, vilket medförde att ytterligare riskminimeringsåtgärder infördes på nationell nivå, inklusive ändringar av produktinformationen för alla läkemedel som innehåller klormadinon i styrkorna 5 och 10 mg för att återspegla risken för meningiom.

För att ytterligare klargöra förhållandet mellan både klormadinonacetat och nomegestrolacetat och risken för meningiom har två farmakoepidemiologiska studier genomförts av den franska gruppen, EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021), baserat på data från SNDS (Système national des données de santé – Frankrikes nationella system för hälsouppgifter). Resultaten tyder på en ökad risk för meningiom beroende på dos och behandlingstid med avseende på nomegestrolacetat eller klormadinonacetat.

Den 22 september 2021 inledde därför den franska nationella behöriga myndigheten (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata, och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller nomegestrolacetat och läkemedel som innehåller klormadinonacetat samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 7 juli 2022, vilken sedan beaktades av kommittén för humanläkemedel (CHMP) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

## Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Effekten av klormadinonacetat eller nomegestrolacetat, också i kombination med etinylestradiol eller estradiol, vid deras godkända indikationer, har bedömts vid tiden för godkännandet i centrala och nationella förfaranden för ansökan om godkännande för försäljning, och anses vara fastställd.

De två nyligen genomförda kohortstudierna av Nguyen et al. (2021), i syfte att utvärdera den verkliga effekten av långvarig användning av CMA eller NOMAC på risken för meningiom hos kvinnor, utökar den nuvarande kunskapen genom väldefinierade, strukturerade, långsiktiga data som bygger på administrativa hälsouppgifter från SNDS (Système National des Données de Santé), i vilka omkring 99 procent av Frankrikes befolkning ingår. Resultaten visade på en ökad risk för intrakraniellt meningiom efter exponering för CMA eller NOMAC vid hög kumulativ dos och längre exponeringstid, med en potentiell minskning efter utsättning av CMA eller NOMAC. Sambandets styrka, de tydliga dosberoende effekterna och den riskminskning som sågs efter minst ett års utsättning av behandlingen ger stöd för sambandet mellan CMA-/NOMAC-exponering och en ökad risk för meningiom.

Analysen av fall efter godkännande för försäljning pekar också på en ökad risk för meningiom vid långvarig användning av högdosprodukter (CMA 5–10 mg och NOMAC 3,75–5 mg) för olika indikationer. De flesta rapporterade fallen för CMA avser användning vid indikationen endometrios. För NOMAC har de flesta fallen rapporterats vid off label-användning (preventivmedel och endometrios) följt av rapporter vid godkänd behandling av leiomyom i livmodern och kraftiga menstruationsblödningar.

Vid en EudraVigilance-analys av fall av meningiom som rapporterades med CMA- eller NOMAC-innehållande läkemedel hämtades dessutom 359 fallrapporter med CMA-innehållande läkemedel och 461 fallrapporter med NOMAC-innehållande läkemedel, nästan samtliga hos kvinnor, varav de flesta var i åldern 40–60 år. Fallrapporterna härrörde främst från Frankrike med en kraftig ökning under 2019. Bara ett fåtal fallrapporter hämtades från kombinationsprodukterna med låga doser av NOMAC, såsom Zoely.

### Läkemedel som innehåller låg dos av CMA (1–2 mg) eller låg dos av NOMAC (2,5 mg)

Risken för meningiom vid användning av CMA eller NOMAC har tidigare erkänts och återspeglas för närvarande i produktinformationen på följande sätt:

- Monoterapiprodukter som innehåller låg dos av CMA: kontraindikation för patienter som har eller har haft meningiom.
- Kombinationsprodukter med låg dos av NOMAC: kontraindikation för patienter som har eller har haft meningiom och en varning om risken för meningiom.

Även om det under granskningen inte var möjligt att identifiera en ökad risk som var specifikt förknippad med användningen av lågdosprodukter, noteras det att det finns situationer där patienter kan exponeras för lågdosprodukter under lång tid, varför risken för meningiom i samband med lågdosprodukter anses vara en potentiellt hög risk. Eftersom risken ökar med ökande kumulativ dos ansåg PRAC att en varning om denna risk bör återspeglas i produktinformationen till läkemedel som innehåller låga doser av CMA (1–2 mg) eller NOMAC (2,5 mg), och att användningen av dessa läkemedel bör kontraindiceras för patienter som har eller har haft meningiom. För vissa läkemedel, t.ex. Zoely, bör det noteras att en kontraindikation och en varning om risken för meningiom redan återspeglades i produktinformationen. PRAC rekommenderade dock ytterligare ändringar av den tidigare överenskomna ordalydelsen för att återspegla det aktuella kunskapsläget och vara i linje med klassen. För läkemedel som innehåller låga doser av CMA eller NOMAC bör ett riktat uppföljande frågeformulär dessutom genomföras (om

detta ännu inte fastställts) för fall av meningiom, för att säkerställa högkvalitativa rapporter och underlätta framtida bedömningar av orsakssamband. De viktigaste delarna i detta riktade uppföljande frågeformulär har godkänts av PRAC.

### **Läkemedel som innehåller hög dos av CMA (5–10 mg) eller hög dos av NOMAC (3,75–5 mg)**

Även om meningiom bara har rapporterats som en sällsynt händelse med CMA-innehållande läkemedel, anses orsakssambandet mellan meningiom och högdosprodukter som innehåller CMA eller NOMAC vara fastställt. Baserat på detta anses det att nytta-riskförhållandet för behandlingsalternativ med högdosinnehållande läkemedel bör begränsas till situationer där andra behandlingar anses vara olämpliga, och att behandlingen bör begränsas till lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid. Dessutom ska en kontraindikation läggas till i produktinformationen för patienter som har eller har haft meningiom, liksom en varning om att symtom på meningiom ska övervakas och behandlingen ska avbrytas om en patient diagnostiseras med meningiom. Dessutom rekommenderade PRAC att information om resultaten av de två epidemiologiska studierna av Nguyen et al. ska återges i produktinformationen.

Under den aktuella granskningen övervägde PRAC behovet av att rekommendera MRT-övervakning av patienter före och regelbundet under behandlingen med CMA eller NOMAC. Med tanke på bördan för enskilda patienter och det mycket stora antalet MRT-undersökningar som skulle behöva utföras för att diagnostisera ett enda fall av meningiom hos en patient utan symtom, fann dock PRAC, på grund av den låga incidensen av meningiom vid användning av CMA/NOMAC, att denna åtgärd inte skulle vara proportionerlig.

Mot bakgrund av resultaten av studierna av Nguyen et al. bör hälso- och sjukvårdspersonalen, via ett direktadresserat informationsbrev, påminnas om varningen och kontraindikationen avseende risken för meningiom för alla läkemedel samt informeras om de nya begränsningarna vid användning av högdosprodukter som innehåller CMA eller NOMAC. Informationsbrevet ska spridas gemensamt av innehavarna av godkännande för försäljning i varje medlemsstat. Denna information ska distribueras till endokrinologer, gynekologer, allmänläkare, akademiska sammanslutningar och alla andra relevanta målgrupper som ska definieras närmare på nationell nivå.

Slutligen övervägde PRAC behovet av ytterligare biverkningsbevakning för att utvärdera de föreslagna riskminimeringsåtgärdernas effektivitet, och fann att alla innehavare av godkännande för försäljning bör analysera förskrivarbeteende och förskrivares medvetenhet samt utvärdera de nyligen införda riskminimeringsåtgärdernas effektivitet i de kommande periodiska säkerhetsrapporterna för respektive aktiv substans.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för alla läkemedel som innehåller klormadinonacetat och nomegestrolacetat.
- PRAC granskade de tillgängliga uppgifterna om risken för meningiom under eller efter användning av läkemedel som innehåller klormadinonacetat eller nomegestrolacetat, antingen som enda läkemedel eller i kombination, särskilt de epidemiologiska studierna såsom de franska sjukförsäkringsstudierna (CNAM), samt fallrapporter efter godkännande för försäljning och data från innehavarna av godkännande för försäljning.
- Från dessa uppgifter drog PRAC slutsatsen att den absoluta risken för meningiom till följd av behandling med läkemedel som innehåller klormadinonacetat eller nomegestrolacetat



fortsätter att vara låg. Risken ökar dock med ökande kumulativa doser och behandlingstid med avseende på klormadinonacetat eller nomegestrolacetat. PRAC noterade även att risken för meningiom kan minska efter behandlingsutsättning.

- PRAC rekommenderade därför att behandling med läkemedel som innehåller höga doser av klormadinonacetat (5–10 mg) eller nomegestrolacetat (3,75–5 mg) bör begränsas till situationer där alternativa behandlingar eller åtgärder anses olämpliga. Behandlingen bör begränsas till lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid. Dessutom rekommenderade kommittén att dessa högdosprodukter skulle kontraindiceras för patienter som har eller har haft meningiom.
- PRAC drog även slutsatsen att även om ingen ökad risk för meningiom hade identifierats specifikt efter användningen av läkemedel som innehåller låga doser av klormadinonacetat eller nomegestrolacetat, antingen som enda läkemedel eller i kombination, bör det noteras att det finns situationer där patienter kan exponeras för lågdosprodukter under lång tid. Med tanke på att risken ökar med ökande kumulativa doser av klormadinonacetat eller nomegestrolacetat rekommenderade kommittén att läkemedel som innehåller låga doser av klormadinonacetat (1–2 mg) eller nomegestrolacetat (2,5 mg) också bör kontraindiceras för patienter som har eller har haft meningiom.
- Kommittén rekommenderade ytterligare uppdateringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller klormadinonacetat och läkemedel som innehåller nomegestrolacetat för att återge aktuell kunskap om risken för meningiom.
- Kommittén rekommenderade att alla innehavare av godkännande för försäljning skulle utvärdera effektiviteten av de nyligen införda riskminimeringsåtgärderna i de kommande periodiska säkerhetsrapporterna för respektive aktiv substans.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller klormadinonacetat och läkemedel som innehåller nomegestrolacetat är fortsatt gynnsamt förutsatt att de ovan beskrivna ändringarna görs i produktinformationen.

Ett direktadresserat informationsbrev kommer att skickas ut för att informera hälso- och sjukvårdspersonal om rekommendationerna ovan.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller klormadinonacetat och läkemedel som innehåller nomegestrolacetat.

### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller nomegestrol och läkemedel som innehåller klormadinon är fortsatt gynnsamt förutsatt att de ovan beskrivna ändringarna görs i produktinformationen och villkoren.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller nomegestrol och läkemedel som innehåller klormadinon.