

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvite aktive filmdrasjerte tabletter: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg østradiol (som hemihydrat).

Gule filmdrasjerte placebotabletter: Tablettene inneholder ikke virkestoffer.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver hvite aktive filmdrasjerte tablett inneholder 57,71 mg laktosemonohydrat.

Hver gule filmdrasjerte placebotablett inneholder 61,76 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Aktive tabletter, filmdrasjerte: hvite, runde og merket med "ne" på begge sider.

Placebotabletter, filmdrasjerte: gule, runde og merket med "p" på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oral antikonsepsjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Hvordan Zoely skal tas

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

Hvordan man skal begynne med Zoely

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

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

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

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

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

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

Etter abort i første trimester

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

Etter fødsel eller abort i annet trimester

Kvinner bør rådes til å begynne mellom dag 21 og 28 etter fødsel eller abort i annet trimester. Hvis hun begynner senere, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene med uavbrutt inntak av hvite aktive tabletter. Men hvis samleie allerede har funnet sted, skal graviditet utelukkes eller kvinnen må vente til sin første menstruasjon før hun faktisk begynner å bruke p-pillen. For kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

Håndtering av glemte tabletter

Det følgende rådet gjelder bare for glemte hvite aktive tabletter:

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

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

- 7 dagers uavbrutt inntak av "hvite aktive tabletter" er nødvendig for å oppnå adekvat undertrykking av hypotalamus-hypofyse-ovarieaksen.

- Desto flere ”hvite aktive tabletter” som er glemt og jo nærmere de glemte tablettene er de 4 gule placebotablettene, desto høyere er risikoen for en graviditet.

Dag 1-7

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

Dag 8-17

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

Dag 18-24

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

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

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

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

Gule placebotabletter er glemt

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

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré), kan absorpsjon av virkestoffene være ufullstendig, og ekstra preventive forholdsregler bør tas. Dersom oppkast forekommer innen 3-4 timer etter inntak av en hvit tablett, bør tablett anses som glemt og en ny tablett skal tas så snart som mulig. Den nye tablett skal om mulig tas innen 24 timer fra det vanlige tidspunktet for tablettinntak. Neste tablett skal så tas til vanlig tid. Dersom det har gått 24 timer eller mer siden siste tablettinntak, gjelder rådet som er gitt for glemte tabletter i pkt. 4.2 (”Håndtering av glemte tabletter”). Dersom kvinnen ikke ønsker å endre den normale planen for inntak av tabletter, må hun ta den (de) ekstra hvit(e) tablett(ene) fra en annen pakke.

Hvordan endre eller utsette en menstruasjon

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler må ikke brukes ved følgende tilstander. Siden ingen epidemiologiske data ennå er tilgjengelig for kombinasjons p-piller som inneholder 17 β -østradiol, anses kontraindikasjonene for kombinasjons p-piller som inneholder etinyløstradiol også å gjelde for bruk av Zoely. Skulle noen av tilstandene opptre for første gang under bruk av Zoely, bør legemidlet seponeres umiddelbart.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

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

I tilfelle forverring eller førstegangs opptreden av noen av disse tilstander eller risikofaktorer, må kvinnen rådes til å kontakte sin lege for å avgjøre hvorvidt bruken av Zoely bør avbrytes. Alle data som presenteres nedenfor er basert på epidemiologiske data fra kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol. Zoely inneholder 17 β -østradiol. Siden ingen epidemiologiske data ennå er tilgjengelig for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østradiol, anses advarslene å være relevante for bruk av Zoely.

Risiko for venøs tromboembolisme (VTE)

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

Risikofaktorer for VTE

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

Zoely er kontraindisert hvis en kvinne har flere risikofaktorer som utsetter henne for høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har mer enn én risikofaktor, er det mulig at risikoøkningen er større enn summen av de individuelle risikofaktorene - i slike tilfeller bør kvinnens

¹Midtpunkt for spennet mellom 5-7 per 10 000 kvinneår, basert på en relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på ca. 2,3 til 3,6.

totale risiko for VTE vurderes. Hvis balansen mellom nytte og risiko anses å være negativ, bør kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktorer	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig ved økende BMI. Spesielt viktig å vurdere ved tilstedeværelse av andre risikofaktorer.
Langvarig immobilisering, større operasjoner, ethvert kirurgisk inngrep i bena eller bekkenet, nevrokirurgi eller alvorlig traume. Merk: Midlertidig immobilisering inkludert flyreiser > 4 timer, kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer.	I disse tilfellene er det tilrådelig å avbryte bruk av pillen (ved planlagt kirurgi minst 4 uker i forveien) og ikke starte opp igjen før 2 uker etter fullstendig remobilisering. En annen prevensjonsmetode bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombosebehandling bør vurderes dersom Zoely ikke har blitt seponert i forveien.
En positiv familieanamnese (venøs tromboembolisme som på noe tidspunkt har opptrådt hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50)	Ved mistanke om arvelig predisposisjon, bør kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før det tas en avgjørelse om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.
Andre medisinske tilstander forbundet med VTE	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom.
Økende alder	Spesielt over 35 år

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

Symptomer på VTE (dyp venetrombose og lungeemboli)

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

Symptomer på dyp venetrombose (DVT) kan inkludere:

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

Symptomer på lungeemboli kan inkludere:

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

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

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

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

Risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)

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

Risikofaktorer for ATE

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

Tabell: Risikofaktorer for ATE

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

Symptomer på ATE

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

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan inkludere:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, arm eller ben, særlig på den ene siden av kroppen;
- plutselig problemer med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinering;

- plutselig forvirring, vanskeligheter med å snakke eller forstå;
- plutselig problemer med å se på ett eller begge øynene;
- plutselig alvorlig eller langvarig hodepine av ukjent årsak;
- tap av bevissthet, eller besvimelse med eller uten anfall.

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

Symptomer på hjerteinfarkt kan inkludere:

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

Tumorer

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

Hepatitt C

- Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, var forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN), signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogener enn etinyløstradiol, som østradiol, hadde en grad av forhøyetALATtilsvarende dem som ikke får noen østrogener. På grunn av det begrensede antall kvinner som tar disse andre østrogener, er forsiktighet allikevel berettiget ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandling bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir. Se pkt. 4.5.

Andre forhold

- Kvinner med hypertriglyseridemi, eller dette i familieanamnesen, kan ha en økt risiko for pankreatitt når de bruker kombinasjonspiller.
- Skjønt små økninger i blodtrykket har vært observert hos mange kvinner som bruker kombinasjonspiller, er klinisk relevante økninger sjeldne. En sammenheng mellom bruk av

kombinasjonspiller og klinisk hypertensjon er ikke påvist. Hvis en vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikler seg under bruk av Zoely, er det allikevel klokt av legen å innstille bruken av tablettene og behandle hypertensjonen. Hvis det anses hensiktsmessig, kan bruk av kombinasjonspillen gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås ved behandling med antihypertensiva.

- Det har vært rapportert forekomst eller forverring av følgende tilstander både ved svangerskap og ved bruk av kombinasjonspiller, men belegget for å assosiere disse med bruk av kombinasjonspiller er ikke overbevisende: gulsott og/eller kløe relatert til kolestase; dannelse av gallesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hemolytisk uremisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; otoskleroserelatert hørselstap.
- Hos kvinner med arvelig angionevrotisk ødem kan eksogene østrogener indusere eller forverre symptomer på angionevrotisk ødem.
- Akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjon kan nødvendiggjøre et avbrudd i bruken av kombinasjonspillen inntil markørene for leverfunksjon går tilbake til normalen. Tilbakevendende kolestasisk gulsott som første gang forekom ved graviditet eller tidligere bruk av kjønns hormoner, nødvendiggjør at man avbryter bruk av kombinasjonspillen.
- Selv om kombinasjonspiller kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, er det ikke belegg for å endre det terapeutiske regime hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjonspiller (som inneholder <0,05 mg etinyløstradiol). Imidlertid bør kvinner med diabetes observeres nøye mens de bruker kombinasjonspiller, spesielt de første månedene.
- Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og forverring av depresjon har vært assosiert med bruk av kombinasjonspillen.
- Kloasma kan av og til forekomme, spesielt hos kvinner med graviditetskloasma i anamnesen. Kvinner med tendens til kloasma bør unngå å utsette seg for sollys eller ultrafiolette stråler mens de bruker kombinasjonspiller.
- Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

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

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

Kvinner bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke beskytter mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Redusert effekt

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

Sykluskontroll

Uregelmessige menstruasjonsblødninger ("spotting" eller gjennombruddsblødninger) kan forekomme ved bruk av alle kombinasjonspiller, særlig i løpet av de første månedene. Derfor gir utredning av

uregelmessig blødning bare mening etter en tilvenningsperiode på omkring 3 sykluser. Etter denne tilvenningsperioden opplever 15-20 % av kvinner som bruker Zoely intrasyklisk blødning.

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Laboratorieprøver

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner

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

Andre legemidlers påvirkning på Zoely

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

Metabolisme i lever: Interaksjoner kan forekomme med substanser som induserer CYP450-enzymmer. Dette kan resultere i reduserte konsentrasjoner av kjønnshormoner og nedsatt effekt av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler inkludert Zoely. Disse substansene er oftest representert av antiepileptika (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon, topiramamat, okskarbazepin, felbamamat); legemidler mot infeksjoner (f.eks. rifampicin, rifabutin, griesofulvin); Johannesurt; bosentan, og HIV eller hepatitt C-virus (HCV)-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, boceprevir, telaprevir) og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (f.eks. efavirenz).

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

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

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

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

Legemiddelinteraksjonsstudier ble ikke utført på Zoely, men to studier med henholdsvis rifampicin og ketokonazol ble utført med en høyere dosert nomegestrolacetat-østradiol-kombinasjon (nomegestrolacetat 3,75 mg + 1,5 mg østradiol) hos postmenopausale kvinner.

Samtidig bruk av rifampicin reduserer $AUC_{0-\infty}$ for nomegestrolacetat med 95 % og øker $AUC_{0-t_{last}}$ for østradiol med 25 %. Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg enkeltdose) endrer ikke østradiolmetabolismen, mens økninger uten klinisk relevans ble observert for maksimalkonsentrasjon (85 %) og $AUC_{0-\infty}$ (115 %) av nomegestrolacetat. Lignende konklusjoner forventes hos kvinner i fertil alder.

Påvirkning av Zoely på andre legemidler

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

Andre interaksjoner

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, var forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN), signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogener enn etinyløstradiol, som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får noen østrogener. På grunn av det begrensede antall kvinner som tar disse andre østrogenene, er forsiktighet allikevel berettiget ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandling bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Zoely er ikke indisert under graviditet.

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

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

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

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

Amming

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Liste over bivirkninger i tabellform

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

Alle bivirkningene er oppført etter organklassesystem og frekvens, svært vanlige ($\geq 1/10$) (vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)).

Organklasse-system	Bivirkninger i MedDRA-terminologi ¹			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer			økt appetitt, væskeretensjon	nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser		nedsatt libido, depresjon/nedstemthet, endret sinnstemning		økt libido
Nevrologiske sykdommer		hodepine, migrene		cerebrovaskulær hendelse, transitorisk iskemisk anfall, oppmerksomhetsforstyrrelse
Øyesykdommer				intoleranse mot kontaktlinser/tørre øyne
Karsykdommer			hetetokter	venøs tromboembolisme
Gastrointestinale sykdommer		kvalme	abdominal distensjon	tørr munn

Organklasse-system	Bivirkninger i MedDRA-terminologi ¹			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier				gallesten, galleblærebetennelse
Hud- og underhudssykdommer	akne		hyperhidrose, alopesi, kløe, tørr hud, seborré	kloasma, hypertrikose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			tyngdefølelse	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	unormal bortfallsblødning	metroragi, menoragi, smerte i brystene, bekkensmerte	hypomenoré, hovne bryster, galaktorré, kramper i uterus, premenstruelt syndrom, knuter i brystene, dyspareuni, vulvovaginal tørrhet	lukt fra skjeden, vulvovaginal ubehag
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			irritabilitet, ødem	sult
Undersøkelser		økt vekt	økte leverenzymmer	

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Nomegestrolacetat

Absorpsjon

Oralt administrert nomegestrolacetat absorberes raskt. Maksimale plasmakonsentrasjoner av nomegestrolacetat på ca 7 ng/ml nås 2 timer etter en enkelt administrering. Den absolutte

biotilgjengeligheten av nomegestrolacetat etter en enkelt dose er 63 %. Det ble ikke observert noen klinisk relevant effekt av mat på biotilgjengeligheten av nomegestrolacetat.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Linearitet

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

Forhold ved steady state

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

Legemiddelinteraksjoner

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

Østradiol

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Forhold ved steady state

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

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken for nomegestrolacetat (primær målsetning) etter enkel oral dosering av Zoely var lik hos friske, postmenarke kvinnelige ungdommer og voksne. Etter enkel oral dosering av østradiolkomponenten (sekundær målsetning), var imidlertid eksponeringen 36 % lavere hos ungdom versus voksne. Den kliniske relevansen av dette resultatet er ukjent.

Effekt av nedsatt nyrefunksjon

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

Effekt av nedsatt leverfunksjon

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

Etniske grupper

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne (hvite aktive filmdrasjerte tabletter og gule filmdrasjerte placebotabletter)

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Krysspovidon (E1201)

Talkum (E553b)

Magnesiumstearat (E572)

Silika, kolloidal, vannfri

Drasjering (hvite aktive filmdrasjerte tabletter)

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

Drasjering (gule filmdrasjerte placebotabletter)

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/690/001

EU/1/11/690/002

EU/1/11/690/003

EU/1/11/690/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juli 2011

Dato for siste fornyelse: 21. april 2016

10. OPPDATERINGSDATO 15. desember 2017

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