

Zoely

MR EF

Theramex Ireland

Filmdragerad tablett 2,5 mg/1,5 mg

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

Könshormoner, Antikonceptionella medel, Gestagener och estrogener

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Estradiol

Nomegestrolacetat

ATC-kod:

G03AA14

Läkemedel från Theramex Ireland omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 11/2022

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

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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)
 - venös tromboemboli – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t ex djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - 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.
 - större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt Varningar och försiktighet).
 - hög risk för venös tromboemboli på grund av förekomst av multipla riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- Förekomst av eller risk för arteriell tromboemboli (ATE)
 - arteriell tromboemboli – pågående ATE, anamnes på ATE (t ex hjärtinfarkt) eller prodromala tillstånd (t ex angina pectoris).
 - cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t ex transitorisk ischemisk attack [TIA]).
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboemboli, t ex hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
 - hög risk för arteriell tromboemboli på grund av multipla riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet) 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 levervärdena 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 Innehåll.

Dosering

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 Varningar och försiktighet.

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 Kontraindikationer).

Pediatrisk 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 Graviditet.

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 tabletterna är de 4 gula placebotabletterna desto högre är risken för graviditet.

Dag 1-7

Kvinnan ska ta den senast glömda vita tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna 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 tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att kvinnan tagit tabletterna korrekt de 7 föregående dagarna innan den första glömda tabletten, 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 tabletten. 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 tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills alla aktiva tabletter har tagits. De 4 placebotabletterna 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 stänklödning eller genombrottsblödning under tiden då hon tar aktiva tabletter.
2. Kvinnan kan också rådas 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 tabletterna 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 tabletten betraktas som missad och en ny tablett ska tas så snart som möjligt. Den nya tabletten 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 "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 tablettkarta Zoely utan att ta de gula placebotabletterna från den pågående tablettkartan. Förskjutningen kan pågå så länge som

önskas ända tills de vita aktiva tablettorna på den nya tablettkartan är slut. Efter att de gula placebotabletterna på den andra tablettkartan 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 tablettkarta tas (precis som vid förskjutning av menstruationen).

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 rådas att kontakta 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,**

norgestimat 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 belegg 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 6¹ 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 Kontraindikationer). 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 Kontraindikationer).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, kirurgiska ingrepp i ben eller bäcken, neurokirurgi eller större trauma	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

Riskfaktor	Kommentar
Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. 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 pr edisposition 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.

¹ Genomsnittsintervallet 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.

- 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 Graviditet).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådas 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.

Riskfaktorer 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 Kontraindikationer). 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 Kontraindikationer).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.
Rökning	Kvinnor över 35 år bör avrådas från att röka om de vill använda

Riskfaktor	Kommentar
	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 ²)	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv hereditet (arteriell tromboemboli hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga årtal exempelvis 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.

Riskfaktor	Kommentar
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 β -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 iakttas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt Interaktioner.

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 ökningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta ökningar 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 ultraviolett strålning när de använder kombinerade p-piller.
- Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt Biverkningar). 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 Kontraindikationer) och varningar. 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 Dosering), gastrointestinala besvär under intag av aktiva tabletter (se avsnitt Dosering) eller vid

samtidigt intag av läkemedel som minskar plasmakoncentrationerna av nomegestrolacetat och/eller estradiol (se avsnitt Interaktioner).

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 Dosering, 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.

Pediatrisk 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 Farmakokinetik).

Laboratorieundersökningar

Användning av steroidhormoner som ingår i preventivmedel kan påverka vissa laborietester, 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.

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 antikonvulsiva medel (t ex karbamazepin, topiramet, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamat); 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 transkriptashämmare (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 tabletterna tagit slut i den aktuella blisterförpackningen, ska nästa blisterförpackning påbörjas direkt utan det vanliga intervallet med placebotabletter.

Samtidig administrering av starka (t ex ketokonazol, itraconazol, 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-∞} av nomegestrolacetat med 95 % och ökar AUC_{0-tlast} av estradiol med 25 %. Samtidig användning av ketokonazol (200 mg engångsdos) ändrar inte estradiolmetabolism medan ökningar i maximal koncentration (85 %) och AUC_{0-∞} (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 iakttas 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 iakttas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Prekliniska uppgifter).

Den ökade risken för VTE efter förlossning ska beaktas vid återinsättning av Zoely (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Farmakodynamik.

Trafik

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

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 Varningar och försiktighet).

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 (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100) och sällsynta (>1/10 000, <1/1 000).

Tabell: Lista över biverkningar

Klassificering av organsystem	Biverkningar med MedDRA term ¹			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Metabolism och nutrition				minskad aptit

Klassificering av organsystem	Biverkningar med MedDRA term ¹			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
			ökad aptit, v ätskeretenti on	
Psykiska störningar		minskad libi do, depression/ nedstämdhe t, humörsväng ningar		ökad libido
Centrala och perifera nervsysteme t		huvudvärk, migrän		cerebrovask ulär händels e, transitoris k ischemisk attack, uppmärksam hetsstörning
Ögon				kontaktlins-i ntolerans/ torra ögon
Blodkärl			värmevallnin gar	venös tromb oembolism
Magtarmkan alen		illamående	utspänd buk	Muntorrhet
Lever och gallvägar				kolelitisias, kolecystit
	akne			

Klassificering av organsystem	Biverkningar med MedDRA term ¹			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Hud och sub kutan vävna d			hyperhidros, alopeci, klåda, torr hud, seb orré	kloasma, hypertrikos
Muskuloskel etala systemet och bindväv			tunghetskän sla	
Reproduktio nsorgan och bröstkörtel	onormal bortfalls- blödning	metrorragi, menorragi, smärta i brösten, bäckensmärt a	hypomenorr é, bröstsvullna d, galaktorré uterusspasm , premenstrue llt syndrom, knutor i brösten, dyspareuni, vulvovaginal torrhet	illaluktande flytning, vulvovaginal t obehag
Allmänna symtom och/eller symtom vid		irritabilitet, ödem	Hunger	

Klassificering av organsystem	Biverkningar med MedDRA term ¹			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
administrer- ingsstället				
Undersökning- ar		ökad vikt	förhöjda leverenzyme r	

¹Den bäst lämpade MedDRA-termen 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 Varningar och försiktighet.

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 till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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 mineralkortikoid aktivitet.

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

Den preventiva effekten av Zoely är baserad på samspelet mellan flera faktorer, de viktigaste av dessa faktorer är ovulationshämning 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 µg (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 endometriehistologi i en undergrupp kvinnor (n=32) efter 13 cyklers behandling. Inga onormala resultat observerades.

Pediatrisk population

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

Farmakokinetik

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 leverenzymmer, 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. Östrogener 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.

Prekliniska uppgifter

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 karcinogenicitetsstudier 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.

Innehåll

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.

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)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för estradiol är framtagen av företaget Bayer för Allurene®, Angemin®, Climara, Climara®, Climodien®, Progynon®, Qlaira

Miljörisk: Användning av estradiol har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Estradiol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Estradiol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Estradiol valerate, estradiol hemihydrate

Estradiol valerate is an ester of estradiol. Estradiol hemihydrate is estradiol containing one molecule of water per molecule estradiol. The biological active moiety of these compounds is 17β-estradiol. Therefore, this classification is based on estradiol.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

In order to normalize the different estradiol esters on the active ingredient estradiol, all sales volumes are adjusted to the molecular weight of estradiol. For polyestradiol phosphate the molecular weight of one unit estradiol phosphate is used.

Estradiol	272.4 g/Mol	--
Estradiol valerate	356.5 g/Mol	0.75
Estradiol hemihydrate	562.8 g/Mol	0.48

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

Where:

A = 24.08 kg estradiol equivalents as the total of 19.02 kg estradiol valerat and 19.72 kg estradiol hemihydrate (total sales data in Sweden in 2019 from IQVIA database).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (1)(1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (1)

Based on this formula and data the PEC was calculated as 0.0036 $\mu\text{g/L}$ = 3.6 ng/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

(All studies were performed with estradiol as active moiety in estradiol-esters such as valerate or hemihydrate)

Algae (Desmodesmus subspicatus):

EC50 72 h (growth inhibition, growth rate) = > 3100 $\mu\text{g/L}$ (as estradiol) (OECD TG 201).

(2)(1)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Chronic toxicity NOEC 21 days (reproduction) = $\geq$

139 $\mu\text{g/L}$ (reproduction, mortality) (FDA TAD 4.09). (3)

Fish:

Acute toxicity (Rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*)

LC50 96 h (mortality) = > 500 µg/L (guideline FDA TAD 4.11). (4)
Chronic toxicity (fathead minnow *Pimephales promelas*):
EC10 56 d (weight) = 0.008 µg/L (EPA FIFRA Subdev. E, 72-5). (5)

The lowest chronic NOEC or EC10 was determined with fish (*Pimephales promelas*) and used to calculate the PNEC applying an assessment factor of 10: $0.008 \text{ µg/L} / 10 = 0.0008 \text{ µg/L} = 0.8 \text{ ng/L}$.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The PEC/PNEC ratio calculates as $3.6 \text{ ng/L} / 0.8 \text{ ng/L} = 4.5$, i.e. the ratio is > 10, which justifies the phrase "Use of estradiol has been considered to result in moderate environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: not readily biodegradable, but significant mineralization

Estradiol was studied for aerobic biodegradability in a study according to OECD 301 B and in two studies according to FDA TAD 3.11. In all studies, estradiol was determined to degraded to more than 60 % after 28 days, however, failing the criterion for ready biodegradation.(6)(7)(8)

Abiotic degradation

Hydrolysis: Estradiol is hydrolytically stable (9).

Due to the high mineralization rate in the ready biodegradability test, the phrase "estradiol (as valerate or hemihydrate) is slowly degrading in the environment" applies.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient: Log KOW 4.03 (FDA TAD 3.02) (10).

In addition, a bioaccumulation study according to OECD TG 305 was conducted (11). 20 fish (*Lepomis macrochirus*) were exposed to ^{14}C labeled estradiol as well as 40 fish in the tap water control and exposed for an uptake period of 22 days, followed by 8 days depuration. There were 2 replicates per treatment and 1 for the control.

The test substance solution was delivered continuously to the tanks. The nominal concentration of estradiol in the water was 276 ng/L. The concentration of the test substance in the fish and in the water was determined in the uptake and depuration phase of the test.

The ^{14}C concentration in the fish was analyzed by liquid scintillation after oxidative degradation of the fish in samples taken on day 4, 6, 10, 14, 21, 24, 26, and 30. The ^{14}C concentration in the water was analyzed by liquid scintillation in samples taken at the same time points.

The bioconcentration factor in fish (BCF_{ss}) was calculated as the ratio of the mean values of the ^{14}C concentration in fish and in water.

The BCF_{ss} was 108.8 (normalized to 6% lipid: 85.9). The uptake rate constant (k_1) was 1.1, the depuration rate constant (k_2) was -2.2. The DT50 for depuration was determined with 3.2 days, indicating a rapid turnover of estradiol. This finding could be expected, since estradiol is an endogenous hormone metabolized rapidly during normal physiological processes.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

The log KOW of 4.03 fulfills the screening criterion, while the BCF of 108.8 is clearly below the threshold of 500. Therefore, the phrase “The substance has a low potential for bioaccumulation” applies.

Excretion (metabolism)

Estradiol valerate are readily cleaved into estradiol and valeric acid. Estradiol undergoes the same metabolic pathways as endogenous estrogen, i.e. it is further metabolized into the major metabolites estrone, estriol, estrone sulfate and estrone glucuronide (12), (13), (14).

PBT/vPvB assessment

As the BCF of estradiol is 108.8 and clearly below the threshold of 2000 the substance is not PBT or vPvB.

References

- (1) ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_en.htm
- (2) Growth inhibition test with estradiol (ZK 5018) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20020260, report no. A30506 (2006)
- (3) Reproduction and chronic immobilization study of estradiol in *Daphnia magna*.
Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX96156, report no. AQ94 (2001)
- (4) Acute toxicity of 17 β -estradiol with the rainbow trout.
Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX95070, report no. A05662 (2001)

- (5) Evaluation of the reports entitled: [14C]Ethinylestradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*); [14C]Ethinylestradiol – Extended early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*); [14C]Ethinylestradiol – Partial life-cycle toxicity test with adult fathead minnow (*Pimephales promelas*); 17 β estradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*); 17 β estradiol – Extended early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*); 17 β estradiol – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*). Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST19960143, report no. No. B945 (1999)
- (6) Study of aerobic biodegradability of estradiol. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX95270, report no. A05658 (2001)
- (7) Study on the biodegradability of estradiol in the CO₂-evolution test (Modified Sturm- Test). Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST19970041, report no. A05659 (2001)
- (8) Study of aerobic biodegradability of estradiol. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX96181, report no. A05814 (2001)
- (9) Estradiol/ZK 5018/Report on physicochemical properties/Rate of hydrolysis. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. 0353, report no. N408 (2001)
- (10) Estradiol/ZK 5018/Report on physicochemical properties/Water solubility/Noctanol/ water partition coefficient. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. 2966, report no. A02014 (2000)
- (11) Bioconcentration flow-through fish test with estradiol [BAY 86-5435 (14-C)].

Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no. TOXT7082197, report no. A52549 (2011)

(12) Hobkirk, R., Mellor, J. D., Nilsen, M.: In vitro metabolism of 17 β -estradiol by human liver tissue. Can. J. Biochem. 53, 903-906 (1975). (1.6.1.3.1 Hobkirk et al. 1975)

(13) Lievertz, R.W.: Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. Am. J. Obstet. Gynecol. 156, 1289-1293 (1987). (1.6.1.3.1 Lievertz 1987)

(14) Slaunwhite, R.W, Kirdani, R.Y., Sandberg A.A.: Metabolic aspects of estrogens in man. In: Greep, R. O., Astwood, E. B. (Eds.): Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology, Vol. 2, Female Reproductive Sytem, part 1, Chapter 21, American Physiology Society, Washington DC, 1973, pp. 485-523. (1.6.1.3.1 Slaunwhite et al. 1973)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 2,5 mg/1,5 mg Den aktiva tabletten är vit, rund och märkt med "ne" på båda sidorna. Placebotabletten är gul, rund och märkt med "p" på båda sidorna.

3 x 28 tablett(er) blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: barnmorska

1 x 28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Filmdragerad tablett 2,5 mg/1,5 mg