I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoely 2,5 mg/1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks valge, toimeainet sisaldav tablett sisaldab 2,5 mg nomegestroolatsetaati ja 1,5 mg östradiooli (hemihüdraadina).
Kollane platseebotablett ei sisalda toimeaineid.

Teadaolevat toimet omavad abiained
Üks valge, toimeainet sisaldav tablett sisaldab 57,71 mg laktoosmonohüdraati.
Üks kollane platseebotablett sisaldab 61,76 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Toimeainet sisaldav tablett on valge, ümar ja tableti mõlemal küljel on kood „ne“.
Platseebotablett on kollane, ümar ja tableti mõlemal küljel on kood „p“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Suukaudne raseduse vältimine.

Zoely väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse naisel käesoleval hetkel esinevaid individuaalseid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE risk koos Zoely’ga võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

28 päeva järjest võetakse üks tablett ööpäevas. Iga pakend algab 24 valge, toimeainet sisaldava tabletiga, millele järgneb 4 kollast platseebotabletti. Järgmise pakendiga alustatakse kohe pärast eelmise pakendi lõpetamist, tablettide igapäevast võtmist katkestamata ja sõltumata sellest, kas esineb menstruatsioonitaoline vereeritus või mitte. Menstruatsioonitaoline vereeritus algab tavaliselt 2...3 päeval pärast viimase valge tableti võtmist ega pruugi lõppeda enne järgmise pakendiga alustamist. Vt lõik 4.4 „Menstruatsioonitsükli kontroll“.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus
Kuigi andmed neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad, neerukahjustus tõenäoliselt ei mõjuta nomegestroolatsetaadi ja östradiooli eritumist.

Maksakahjustus
Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kuna raske maksahaigusega patsientidel võib steroidhormoonide metabolism olla muutunud, ei ole Zoely kasutamine sellistel

naistel näidustatud seni, kuni maksafunktsiooni iseloomustavad näitajad ei ole jõudnud tagasi normaalse tasemeni (vt lõik 4.3).

Lapsed
Ohutus ja efektiivsus noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Zoely kasutamine lastel ja eelpuberteediealistel noorukitel ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kuidas Zoely't võetakse
Tablette võetakse iga päev enam-vähem ühel ja samal kellaajal sõltumata söögiaegadest. Vajaduse korral võib tablette võtta koos vähese hulga vedelikuga ja blistril toodud järjestuse alusel. Kaasas on kleepsud, millel on märgitud nädalapäevad. Valida tuleb kleeps, mis algab selle nädalapäevaga, millal tablette võtma hakatakse, ja kleepida see blistrile.

Kuidas Zoely võtmist alustatakse
Kui varem (eelneva kuu jooksul) ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatud
Tablettide võtmist tuleb alustada menstruaaltsükli esimesel päeval (st menstruaalvereerituse esimesel päeval). Sellisel juhul ei ole täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid vaja kasutada.

Üleminek mõnelt teiselt KHK-lt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), vaginaalrõngas või transdermaalne plaaster)
Naine peaks alustama Zoely võtmist eelistatavalt järgmisel päeval pärast varem kasutatud suukaudse rasestumisvastase preparaadi viimase aktiivse (toimeainet sisaldava) tableti võtmist, aga kõige hiljem järgmisel päeval pärast varem kasutatud suukaudse rasestumisvastase preparaadi tabletivaba perioodi lõppemist või viimase platseebotableti võtmist. Kui varem on kasutatud vaginaalrõngast või transdermaalset plaastrit, siis peab naine alustama Zoely võtmist eelistatavalt nende eemaldamise päeval, aga kõige hiljem sellel päeval, kui oleks tulnud paigaldada uus vaginaalrõngas või transdermaalne plaaster.

Üleminek ainult progestageeni sisaldanud rasestumisvastaselt meetodilt (minipillid, implantaat, süstid) või hormooni sisaldavalt intrauteriinselt rasestumisvastaselt süsteemilt (IUS)
Naine võib minipillidelt üle minna ükskõik millisel päeval, alustades järgmisest päevast Zoely võtmist. Implantaadi või intrauteriinse rasestumisvastase süsteemi (IUS) võib eemaldada ükskõik millisel päeval ja Zoely võtmist alustatakse nende eemaldamise päeval. Üleminekul süstidelt alustatakse Zoely võtmist päeval, mil oleks tulnud teha järgmine süst. Kõigil eelpool nimetatud juhtudel tuleb naisel soovitada valgete, toimeainet sisaldavate tablettide pausideta võtmise esimesel seitsmel päeval kasutada lisaks barjäärimeetodit.

Pärast raseduse esimesel trimestril tehtud aborti
Naine võib alustada tablettide võtmist kohe. Täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid ei ole vaja kasutada.

Pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti
Tablettide võtmist soovitatakse alustada 21. kuni 28. sünnitusjärgsel päeval või teise trimestri abordijärgsel päeval. Kui tablette hakatakse võtma hiljem, tuleb naisele soovitada valgete, toimeainet sisaldavate tablettide võtmise esimesel 7 päeval kasutada lisaks barjäärimeetodit. Kui vahekord on toimunud enne tablettide võtmise alustamist, tuleb enne kombineeritud suukaudse rasestumisvastase preparaadi kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.
Imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

Juhised võtmata jäänud tablettide korral
Järgnevad juhised kehtivad ainult valgete, toimeainet sisaldavate tablettide võtmata jäämise korral.

Kui naisel on toimeainet sisaldava tableti võtmise ettenähtud ajast möödunud vähem kui 24 tundi, ei ole rasestumisvastane toime nõrgenenud. Vahele jäänud tablett tuleb võtta niipea, kui see naisele meenub ja järgmised tabletid võetakse tavalisel ajal.

Kui toimeainet sisaldava tableti võtmise ettenähtud ajast on möödunud 24 tundi või rohkem, võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Vahele jäänud tablettide korral tuleb silmas pidada kahte põhireeglit:

- Hüpotaalamuse-hüpofüüsi-munasarja telje piisavaks pärssimiseks tuleb valgeid, toimeainet sisaldavaid tablette võtta pausideta vähemalt 7 päeva.
- Mida rohkem valgeid, toimeainet sisaldavaid tablette on vahele jäänud ja mida lähemal on aeg 4 kollase platseebotableti võtmise alustamiseks, seda suurem on rasestumise võimalus.

1. kuni 7. päev
Naine peab võtma viimase vahele jäänud valge tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui selleks tuleb korraga võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Lisaks tuleb kasutada barjäärimeetodit, näiteks kondoomi, kuni vahelejäänud valge tableti võtmise päevast on möödunud 7 päeva. Kui eelnenud 7 päeva jooksul oli naine vahekorras, siis tuleb arvestada raseduse võimalusega.

8. kuni 17. päev
Naine peab võtma vahele jäänud valge tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui selleks tuleb korraga võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Kui naine on võtnud tablette korrektselt esimesele vahele jäänud tabletile eelnenud 7 päeva jooksul, ei ole täiendavate rasestumisvastaste meetodite kasutamine vajalik. Siiski, kui naisel jäi võtmata rohkem kui 1 tablett, tuleb soovitada täiendavate kaitsevahendite kasutamist, kuni vahelejäänud valge tableti võtmise päevast on möödunud 7 päeva.

18. kuni 24. päev
Rasestumisvastase toime nõrgenemise oht on suurem läheneva kollaste platseebotablettide võtmise perioodi tõttu. Rasestumisvastase toime nõrgenemist saab siiski vältida, kui reguleerida tablettide võtmise graafikut. Järgides üht kahest järgnevast võimalusest ei ole vaja kasutada täiendavaid kaitsevahendeid juhul, kui 7 päeva jooksul enne esimest unustatud tabletti on naine kõik tabletid võtnud korrektselt. Kui see nii ei ole, peab naine kasutama kahest toodud võimalusest esimest ning kasutama järgneva 7 päeva jooksul ka täiendavaid kaitsevahendeid.

1. Naine peab võtma viimase vahele jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal kuni kõik toimeaine sisaldusega tabletid on võetud. 4 platseebotabletti viimasest reast tuleb ära visata. Järgmise blistriga tuleb alustada koheselt. Tõenäoliselt ei teki naisel menstruatsioonilaadset vereeritust enne, kui teise pakendi toimeainet sisaldavate tablettide võtmine on lõpetatud, kuid tal võib esineda määrivat vereeritust või vaheveritsust tablettide võtmise ajal.
2. Naisele võib soovitada ka katkestada tabletivõtmine käesolevast blistrist. Sellisel juhul peaks ta võtma platseebotablette viimasest reast maksimaalselt 3 päeva, nii et platseebotablettide ja vahelejäänud valgete toimeainet sisaldavate tablettide koguarv ei oleks suurem kui 4, ning seejärel jätkama järgmise blistriga.

Kui naisel jäid tabletid vahele ning platseebotablettidele järgneval perioodil ei teki menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb kaaluda raseduse võimalust.

Tähelepanu. Kui naine ei ole kindel, mitu tabletti või mis värvi tabletid on jäänud võtmata ning millist soovitust järgida, siis tuleb kasutada barjäärimeetodit, kuni vahele jäänud valge tableti võtmise päevast on möödunud 7 päeva.

Järgmine teave kohaldub ainult võtmata jäänud kollastele platseebotablettidele
Rasestumisvastane toime ei ole nõrgenenud. Blistri alumisel (4-ndal) real olevad kollased tabletid võib jätta võtmata. Siiski on soovitatav vahele jäänud tablett või tabletid blistrist välja võtta, et eksikombel mitte pikendada platseebotablettide võtmise aega.

Juhised seedetrakti häirete korral
Tõsiste seedetrakti häirete (näiteks oksendamine või kõhulahtisus) korral võib toimeainete imendumine olla ebatäielik, mistõttu tuleb kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit.
Kui 3…4 tundi pärast valge tableti võtmist naine oksendab, siis tuleb lugeda tablett võtmata jäänuks ja võtta uus tablett nii kiiresti kui võimalik. Kui võimalik, tuleks võtta uus tablett 24 tunni jooksul pärast tableti tavapärast võtmise aega. Järgmine tablett tuleb seejärel võtta tavapärasel ajal. Kui viimase tableti võtmisest on möödunud 24 tundi või rohkem, siis tuleb järgida juhiseid vahele jäänud tablettide kohta, mis on toodud lõigus 4.2 „Juhised võtmata jäänud tablettide korral“. Kui naine ei taha muuta senist tablettide võtmise graafikut, siis peab ta võtma valge(d) lisatableti(d) teisest pakendist.

Kuidas nihutada menstruatsiooni algust või menstruatsiooni algust edasi lükata
Menstruatsiooni alguse edasilükkamiseks peab naine jätkama uue Zoely blisterpakendiga senisest pakendist kollaseid platseebotablette võtmata. Tsüklit võib pikendada soovi kohaselt kuni valgete, toimeainet sisaldavate tablettide lõppemiseni teises pakendis. Pärast seda, kui kollased platseebotabletid on teisest pakendist ära võetud, jätkatakse Zoely tavapärast kasutamist. Menstruatsiooni alguse edasilükkamise korral võib esineda määrivat veritsust või vaheveritsust.

Menstruatsiooni alguse nihutamiseks mõnele teisele nädalapäevale võib naine kollaste platseebotablettide võtmise perioodi lühendada maksimaalselt 4 päeva võrra. Mida lühem on see ajavahemik, seda suurem on menstruatsiooni vahelejäämise ja määriva veritsuse või vaheveritsuse võimalus teise pakendi kasutamise ajal (nagu menstruatsiooni alguse edasilükkamise korral).

4.3 Vastunäidustused

KHK-sid ei tohi kasutada järgmiste seisundite korral. Kui mõni neist seisundeist peaks esmakordselt ilmnema Zoely kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine kohe lõpetada.

- Venoosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk.
  - Venoosne trombemboolia – käesolev VTE (saab antikoagulantravi) või anamneesis (näiteks süvaveeni tromboos või kopsuemboolia).
  - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus VTE tekkeks, näiteks aktiveeritud C-valgu resistentsus (sealhulgas V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
  - Suuremahuline operatsioon koos pikaajalise immobilisatsiooniga (vt lõik 4.4).
  - Mitme riskiteguri koosesinemisest tingitud kõrge VTE risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk.
  - ATE – käesolevalt või ATE anamneesis (näiteks müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (näiteks stenokardia).
  - Tserebrovaskulaarne haigus – ajuinsult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (näiteks transitoorne isheemiline atakk).
  - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, näiteks hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiididevastased antikehad (kardiolipiinivastased antikehad, luupusantikoagulandid).
  - Anamneesis fokaalsete neuroloogiliste sümptomitega migreen.
  - Kõrge ATE risk mitme riskiteguri koosesinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskitegur, nagu:
    - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
    - raske hüpertensioon;
    - raske düslipoproteineemia.
- Pankreatiit või selle esinemine anamneesis, kui see on seotud raske hüpertriglütserideemiaga;
- Raske maksahaigus aktiivses faasis või anamneesis, niikaua kuni maksafunktsiooni väärtused ei ole normaliseerunud.
- Maksatuumor aktiivses faasis või anamneesis (hea- või pahaloomuline).
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonidest sõltuv pahaloomuline kasvaja (näiteks sugunäärmete või rinnanäärme kasvaja).
- Meningioom või meningioom anamneesis.

- Diagnoosimata tupekaudne vereeritus.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Juhul, kui esineb mõni allnimetatud seisundeist või riskifaktoritest, tuleb naisega arutada Zoely sobivust.

Naisele tuleb öelda, et nende seisundite või riskifaktorite süvenemisel või esmakordsel tekkimisel tuleb konsulteerida arstiga, et otsustada, kas Zoely võtmine tuleb lõpetada. Kõik allpool esitatud andmed põhinevad etünüülöstradiooli sisaldavate KHK-de kasutamisega seotud epidemioloogilistel andmetel ja kehtivad Zoely puhul.

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

- Mis tahes kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide (KHK) kasutamine suurendab riski VTE tekkeks võrreldes nende mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad preparaadid on madalaima VTE tekkeriskiga. Zoely kasutamisel võib VTE risk olla samas vahemikus nagu on täheldatud levonorgesteeli sisaldavate KHK-de puhul. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole teadaolevalt madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb langetada ainult pärast seda, kui naisega on seda arutatud ning on kindel, et naine mõistab KHK-de kasutamisega kaasnevat VTE riski, saab aru, kuidas tema olemasolevad riskitegurid seda riski mõjutavad ja et VTE risk on kõrgeim ravimi esmakordse kasutamise esimesel aastal. On olemas ka mõningane tõestus selle kohta, et risk suureneb, kui KHK võtmist taasalustatakse pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**
- Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib ühe aasta jooksul VTE umbes kahel naisel 10 000-st. Individuaalne risk võib olemasolevate riskitegurite (vt allpool) tõttu olla siiski palju suurem.
- Epidemioloogilised uuringud naistel, kes kasutavad väikeses annuses (< 50 mikrogrammi etünüülöstradiooli) KHK-sid, on näidanud, et ühe aasta jooksul tekib VTE 6...12 naisel 10 000-st.
- Hinnangu järgi tekib ühe aasta jooksul VTE umbes 6[1] naisel 10 000-st, kes kasutavad levonorgestreeli sisaldavat KHK-d.
- Väikeses annuses kasutavate KHK-del on VTE esinemissagedus aastas väiksem kui eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgses perioodis.
- VTE võib 1...2%-l juhtudest lõppeda surmaga.
- Äärmiselt harva on KHK-de kasutajatel täheldatud trombooside esinemist teistes veresoontes, näiteks maksa-, mesenteriaal-, neeru- või võrkkestaveenides ja -arterites.

VTE riskitegurid

KHK-de kasutajatest võib risk venoossete trombembooliliste tüsistuste tekkeks olla oluliselt suurem naisel, kellel esinevad lisariskitegurid, eriti kui neid on mitu (vt tabel).

Zoely on vastunäidustatud, kui naisel esineb mitu riskitegurit, mistõttu tal on suur venoosse tromboosi tekkimise risk (vt lõik 4.3). Kui naisel esineb rohkem kui üks riskitegur, on võimalik, et risk suureneb rohkem kui on üksikute tegurite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui kasu ja riski suhe on arvatavalt negatiivne, ei tohi KHK-d välja kirjutada (vt lõik 4.3).

[1] Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de suhtelise riski vahemiku keskpunkt 5...7 juhtu 10 000 naiseaasta kohta vastab ligikaudu 2,3...3,6 juhule mittekasutamisel.

Tabel: VTE riskitegurid

Riskitegur	Kommentaar
Rasvumus (kehamassiindeks (KMI) üle 30 kg/m²)	Risk suureneb oluliselt koos KMI tõusuga. Eriti oluline arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskitegureid.
Pikaajaline immobilisatsioon, suuremahuline operatsioon, mis tahes jala- või vaagnapiirkonna operatsioon, neuroloogiline operatsioon või ulatuslik trauma. Märkus. Ajutine immobilisatsioon, sealhulgas üle 4 tunni kestev lennureis võib samuti olla VTE riskitegur, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskitegureid.	Neis olukordades on soovitatav pillide kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat enne) ja taasalustada mitte varem kui kaks nädalat pärast liikumisvõime täielikku taastumist. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Kui Zoely võtmist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda antitrombootilise ravi alustamist.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õel, vennal või vanemal, eriti suhteliselt noores eas, näiteks enne 50. eluaastat)	Kui kahtlustatakse pärilikku eelsoodumust, tuleb naine enne mis tahes KHK määramist saata eriarsti konsultatsioonile.
Muud VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähk, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

- Puudub üksmeel varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimises või progresseerumises.
- Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti kuue nädala jooksul pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõik 4.6).

<u>VTE sümptomid (süvaveeni tromboos ja kopsuemboolia)</u>
Sümptomite tekkimisel tuleb soovitada naistel kiiresti arsti poole pöörduda ja teavitada tervishoiutöötajat KHK-de võtmisest.
Süvaveeni tromboosi sümptomid võivad olla:
- ühepoolne jala ja/või jalalaba turse või turse piki jalaveeni;
- jala valulikkus või hellus, mis võib tunda anda ainult püsti seistes või kõndides;
- jala kõrgem temperatuur; jala punetus või nahavärvi muutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:
- äkki algav seletamatu õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki algav köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rinnus;
- tugev pearinglus või peapööritus;
- kiire või ebaregulaarne südamerütm.

Mõni neist sümptomeist (näiteks õhupuudus, köha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult pidada tavalisematele või vähem rasketele seisunditele viitavateks (näiteks hingamisteede infektsioonid).
Vaskulaarsele oklusioonile viitavad muud tunnused võivad olla jäseme äkiline valu, turse ja kergelt sinine värvus.

Kui oklusioon tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni tekkida võiva nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk
Epidemioloogilised uuringud on KHK-de kasutamist seostanud ATE (müokardiinfarkti) või tserebrovaskulaarse episoodi (näiteks transitoorse isheemilise ataki, insuldi) suurema riskiga. ATE juhud võivad lõppeda surmaga.

ATE riskitegurid
Riskiteguritega KHK kasutajatel suureneb ATE tüsistuste või tserebrovaskulaarsete episoodide risk (vt tabel). Zoely on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskitegurit, mistõttu tal on suur arteriaalse tromboosi tekkerisk (vt lõik 4.3). Kui naisel esineb rohkem kui üks riskitegur, on võimalik, et risk suureneb rohkem kui on üksikute tegurite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise koguriskiga. Kui kasu ja riski suhe on arvatavalt negatiivne, ei tohi sellele naisele KHK-d välja kirjutada (vt lõik 4.3).

Tabel: ATE riskitegurid

Riskitegur	**Kommentaar**
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada suitsetamisest loobuda, kui nad soovivad KHK-d kasutada. Üle 35-aastastele naistele, kes suitsetamisest ei loobu, tuleb tungivalt soovitada mõnda muud rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumus (kehamassiindeks (KMI) üle 30 kg/m^2)	Risk suureneb oluliselt koos KMI tõusuga. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka muid riskitegureid.
Esinemine perekonnas (ATE õel, vennal või vanemal, eriti suhteliselt noores eas, näiteks vanuses alla 50 eluaasta)	Kui kahtlustatakse pärilikku eelsoodumust, tuleb naine enne mis tahes KHK määramist saata eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	KHK kasutamise ajal tekkinud migreenihoogude sagenemine või süvenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse episoodi eelnäht) võib olla põhjus ravimi kasutamise viivitamatuks lõpetamiseks.
Muud vaskulaarsete häiretega seostatud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid
Naistel tuleb soovitada sümptomite tekkimisel kiiresti arsti poole pöörduda ja teavitada tervishoiutöötajat KHK-de võtmisest.
Tserebrovaskulaarse episoodi sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühes kehapooles;
- äkki tekkinud kõndimisraskused, pearinglus, tasakaalu- või koordinatsioonihäired;
- äkki tekkinud segasus, kõnetakistus või raskused arusaamisega;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;

- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad transitoorsele isheemilisele atakile.

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:
- valu, ebamugavus-, surve-, raskus-, pitsitus- või täistunne rinnus, käes või rinnaku all;
- selga, lõuga, kõripiirkonda, kätte, kõhtu kiirguv ebamugavustunne;
- täis-, seedehäire- või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiired või ebaregulaarsed südamelöögid.

Kasvajad

- Mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud, et KSK pikaajaline kasutamine (> 5 aastat) suurendab emakakaelavähi tekke riski, aga jätkuvalt ollakse eriarvamustel, mil määral on see leid seotud muude teguritega (näiteks seksuaalkäitumine või inimese papilloomiviirus (HPV)). Puuduvad epidemioloogilised andmed emakakaelavähi riski kohta Zoely kasutajatel.
- Kõrgema-annuseliste KSK-de kasutamine (50 mikrogrammi etünüülöstradiooli) vähendab endomeetriumi ja munasarja vähi tekkeriski. Senini ei ole selge, kas see kehtib ka 17β-östradiooli sisaldavate KSK-de kohta.
- 54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsis täheldati, et KSK-sid kasutavatel naistel esineb veidi suurem rinnanäärmevähi diagnoosimise suhteline risk (RR = 1,24). See suurenenud risk kaob järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõppu. Kuna rinnanäärmevähki esineb alla 40-aasta vanustel naistel harva, siis rinnanäärmevähi diagnooside arvukus nende naiste hulgas, kes antud hetkel kasutavad või on hiljuti kasutanud KSK-sid, on väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise ohuga. KSK-sid kasutavatel naistel diagnoositud rinnanäärmevähk ei ole tavaliselt kliiniliselt nii kaugele arenenud kui KSK-sid mitte kunagi kasutanud naistel. Täheldatud riski suurenemise mudel võib olla tingitud rinnanäärmevähi varasemast diagnoosimisest KSK-de kasutajatel, KSK-de bioloogilistest toimetest või mõlema kombinatsioonist.
- KSK-de kasutajatel on harvadel juhtudel registreeritud healoomulisi maksatuumoreid ja veelgi harvem pahaloomulisi maksatuumoreid. Üksikjuhtudel on need tuumorid põhjustanud eluohtlikke intraabdominaalseid verejookse. Seetõttu tuleb tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise või intraabdominaalse verejooksu sümptomite ilmnemisel KSK-sid kasutavatel naistel diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada maksatuumori võimalust.

Meningioom

Seoses nomegestroolatsetaadi kasutamisega, eriti suurtes annustes ja pikaajalisel kasutamisel (mitu aastat), on teatatud meningioomi (ühe- ja mitmekoldeline) juhtudest. Patsiente tuleb jälgida meningioomi nähtude ja sümptomite suhtes vastavalt kliinilisele praktikale. Kui patsiendil diagnoositakse meningioom, tuleb ettevaatusabinõuna lõpetada ravi kõigi nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimitega.
On leitud mõningaid tõendeid, et meningioomi risk võib pärast nomegestroolatsetaadiga ravi lõpetamist väheneda.

C-hepatiit

- Kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viiruse (HCV) kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga ja ilma, esines rohkem kui 5-kordselt ülemist normi piiri (ULN) ületavaid ALAT kontsentratsioone märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etünüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid nagu KHK. Lisaks täheldati ALAT aktiivsuse suurenemist ka glekapreviiri/pibrentasviiriga ravitud naiste seas, kes kasutasid etünüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid nagu KHK-d. Naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etünüülöstradiooli asemel teist östrogeeni (nt östradiooli), oli ALAT elevatsioonide esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogeene ei kasutanud. Kuid kuna selliseid teisi östrogeene kasutavaid naisi on vähe, on vajalik ettevaatus ravimi manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga. Vt lõik 4.5.

Muud seisundid

- Naistel, kellel esineb hüpertriglütserideemia või see on perekonnaanamneesis, võib KSK-de kasutamine suurendada pankreatiidi riski.
- Ehkki paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on täheldatud väikseid vererõhu väärtuste suurenemisi, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. Kindlat seost KSK-de kasutamise ja kliinilise hüpertensiooni vahel ei ole tuvastatud. Siiski, kui KSK-de kasutamise ajal tekib püsiv kliinilise tähtsusega arteriaalne hüpertensioon, tuleb tablettide võtmine lõpetada ja alustada hüpertensiooni ravi. Kui vererõhk on antihüpertensiivse raviga normaliseerunud, võib vajaduse korral KSK-de kasutamist uuesti alustada.
- Nii raseduse kui ka KSK-de kasutamise korral on täheldatud järgmiste seisundite tekkimist või halvenemist, kuid tõendid nende seosest KSK-de kasutamisega ei ole veenvad: kolestaatiline ikterus ja/või sügelus; sapikivide moodustumine; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpes; otoskleroosist tingitud kuulmislangus.
- Eksogeensete östrogeenide kasutamine võib päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid indutseerida või süvendada.
- Maksafunktsiooni ägedad või kroonilised häired võivad tingida KSK kasutamise katkestamise kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Raseduse või eelmiste suguhormoonide kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikteruse taastekkimise korral tuleb KSK-de kasutamine lõpetada.
- Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositaluvust, puuduvad tõendid ravirežiimi muutmise vajaduse kohta väikese östrogeeniannusega (alla 0,05 mg etünüülöstradiooli) KSK-sid kasutavate diabeetikute puhul. Siiski tuleb KSK-de kasutamise ajal diabeedi diagnoosiga naisi tähelepanelikult jälgida, eriti kasutamise esimestel kuudel.
- KSK-de kasutamisega seoses on täheldatud Crohni tõbe, haavandilist koliiti ja depressiooni süvenemist.
- Aeg-ajalt võib esineda kloasme, eriti neil naistel, kel on anamneesis rasedusaegne kloasm. Naised, kel esineb kalduvus kloasmidele, peavad vältima KSK-de kasutamise ajal päikese käes viibimist või ultraviolettkiirgust.
- Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Zoely kasutamise alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sealhulgas perekondlik anamnees) ning välistada rasedus. Naisel tuleb mõõta vererõhku ja teha füüsiline läbivaatus vastunäidustuste (vt lõik 4.3) ja hoiatuste (vt lõik 4.4) alusel. Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosset ja arteriaalset tromboosi puudutavale informatsioonile, kaasa arvatud Zoely'ga kaasnevale riskile võrreldes teiste KHK-dega; VTE ja ATE sümptomitele; teadaolevatele riskiteguritele ja sellele, mida ette võtta juhul, kui tekib tromboosikahtlus.

Naisele tuleb rõhutada pakendi infolehe hoolika lugemise ja antud juhiste täpse järgimise vajadust. Edasiste kontrollide sagedus ja olemus peab põhinema kehtivatel ravijuhistel ning olema kohandatud naise individuaalsetele vajadustele.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased preparaadid ei kaitse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse (mis võib põhjustada omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi [AIDS]) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

Tõhususe vähenemine

KSK-de tõhusus võib väheneda näiteks tablettide võtmata jäämise korral (vt lõik 4.2), seedetrakti häirete korral toimeainet sisaldavate tablettide võtmise perioodil (vt lõik 4.2) või kooskasutamisel teiste ravimitega, mis vähendavad nomegestroolatsetaadi ja/või östradiooli kontsentratsioone vereplasmas (vt lõik 4.5).

Menstruaaltsükli kontroll
Kõigi KSK-de kasutamise korral võib esineda ebaregulaarset veritsust (määrimine või vaheveritsus), eriti kasutamise esimestel kuudel. Seetõttu on veritsuse ebaregulaarsust mõttekas hinnata alles pärast umbes 3 tsükli pikkust kohanemisperioodi. Zoely't kasutavate naiste hulgas esineb tsüklitevahelist veritsust pärast seda kohanemisperioodi protsentuaalselt vahemikus 15…20 %.

Kui veritsuste ebaregulaarsus püsib või tekib pärast varem regulaarseid menstruaaltsükleid, tuleb kaaluda mittehormonaalseid põhjusi ning pahaloomulise haiguse ja raseduse välistamiseks on näidustatud vastavad diagnostilised meetmed. Nende hulka võib kuuluda ka emakaõõne prooviabrasioon.

Menstruatsioonilaadne vereeritus kestab Zoely't kasutavatel naistel keskmiselt 3…4 päeva. Zoely't kasutavatel naistel, kes ei ole rasedad, ei pruugi menstruatsioonilaadset vereeritust tekkida. Kliiniliste uuringute jooksul jäi menstruatsioonilaadse vereerituse puudumine 1…12 menstruaaltsükli lõikes vahemikku 18…32 %. Menstruatsioonilaadse vereerituse puudumine ei olnud sellisel juhul seotud vaheveritsuse/määrimise esinemissageduse suurenemisega järgmiste tablettide võtmise tsüklite ajal. 4,6 %-l naistest ei esinenud menstruatsioonilaadset vereeritust kolme esimese tablettide võtmise tsükli ajal ja menstruatsioonilaadse vereerituse puudumise esinemissagedus hilisemate tsüklite ajal oli selles alamrühmas kõrge, esinedes 76…87 %-l naistest. 28 %-l naistest esines menstruatsioonilaadne vereerituse puudumine vähemalt ühes tsüklitest 2, 3 ja 4, mida seostatakse menstruatsioonilaadse vereerituse puudumise esinemissageduse suurenemisega hilisemate tsüklite ajal, jäädes vahemikku 51…62 %.

Kui menstruatsioonilaadset vereeritust ei teki ja naine on võtnud Zoely tablette lõigus 4.2 kirjeldatud juhendi järgi, siis on raseduse esinemine vähetõenäoline. Kui Zoely tablette ei ole aga võetud juhiste järgi või kui vahele jääb kaks menstruatsioonilaadset verejooksu, siis tuleb enne Zoely võtmise jätkamist välistada raseduse võimalus.

Lapsed
Ei ole teada, kas östradiooli hulk Zoely's on piisav, et säilitada östradiooli vajalik tase noorukitel, eriti kui arvesse võtta luutiheduse suurenemist (vt lõik 5.2).

Laboratoorsed analüüsid
Rasestumisvastaste steroidhormoonide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, nagu maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilised näitajad; (kandja)valkude sisaldus vereplasmas, näiteks kortikosteroide siduv globuliin ja lipiid-/lipoproteiinfraktsioonid; süsivesikute metabolismi parameetrid ning verehüübimise ja fibrinolüüsi parameetrid. Muutused jäävad üldiselt normaalsete laboriväärtuste piiridesse.

Abiained
Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed
Märkus: võimalike koostoimete identifitseerimiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Teiste ravimite toime Zoely'le
Koostoime tagajärjel suukaudsete rasestumisvastaste ravimite ja ensüüme indutseerivate ravimite vahel võib tekkida vaheverejooks ja/või rasestumisvastase toime puudumine.

Maksa metabolism: võib esineda koostoimeid toimeainetega, mis indutseerivad CYP450 ensüüme ning mille tagajärjeks on suguhormoonide kontsentratsioonide vähenemine koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide, sh Zoely efektiivsuse vähenemisega. Sellisteks toimeaineteks on

enamasti antikonvulsandid (nt karbamasepiin, topiramaat, fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, okskarbasepiin, felbamaat), infektsioonidevastased ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, griseofulviin), naistepuna ürt, bosentaan ja HIV või C-hepatiidi viiruse (HCV) proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, botsepreviir, telapreviir) ja mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt efavirens).

Ensüümide indutseerimine võib esineda mõnepäevase ravi järel. Maksimaalset ensüümide indutseerimist võib üldjuhul täheldada mõne nädala jooksul. Pärast ravi katkestamist võib ensüüme indutseeriv toime püsida umbes 28 päeva.

Ensüüme indutseeriva ravimi samaaegse kasutamise ajal ja veel 28 päeva pärast kasutamise lõpetamist tuleb lisaks kasutada rasestumisvastast barjäärimeetodit. Kui ravi maksaensüüme indutseeriva ainega on eeldatavalt pikaaegne, siis tuleb kombineeritud suukaudse rasestumisvastase preparaadi asemel kaaluda mõne muu rasestumisvastase meetodi kasutamist.

Kui samaaegse ravimi manustamine jätkub pärast käesoleva blisterpakendi aktiivtablettide äravõtmist, tuleb kohe alustada tablettide võtmist järgmisest blisterpakendist, ilma tavapärast platseebotablettide intervalli läbimata.

Tugevate (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin) või mõõdukate (nt flukonasool, diltiaseem, erütromütsiin) CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada östrogeenide või gestageenide kontsentratsioone seerumis.

Ravimi koostoime uuringuid Zoely'ga ei ole läbi viidud, aga rifampitsiini ja ketokonasooliga on postmenopausis naistel läbi viidud koostoime uuringud suurema annuselise nomegestroolatsetaadi/östradiooli kombinatsioonravimiga (nomegestroolatsetaat 3,75 mg + 1,5 mg östradiooli). Rifampitsiini samaaegne kasutamine vähendas nomegestroolatsetaadi $AUC_{0-\infty}$ 95 % võrra ja suurendas östradiooli $AUC_{0-t(viimane)}$ 25 % võrra. Ketokonasooli samaaegne kasutamine (200 mg ühekordse annusena) ei muutnud östradiooli metabolismi, kuid suurendas jälgitud juhtudel nomegestroolatsetaadi maksimaalset kontsentratsiooni (85 %) ja $AUC_{0-\infty}$ (115 %), kuid sellel ei olnud kliiniliselt olulist toimet. Sarnaseid tulemusi võib oodata fertiilses eas naiste puhul.

Zoely mõju teistele ravimitele
Etünüülöstradiooli sisaldavad kontratseptiivid võivad vähendada lamotrigiini kontsentratsioone ligikaudu 50% võrra. Tuleb olla tähelepanelik, eriti juhul kui alustatakse kombineeritud (ka östradiooli sisaldavate) kontratseptiivide manustamist naistele, kes on hästi tasakaalustatud ravil lamotrigiiniga.

Muud koostoimed
Kliinilistes uuringutes HCV kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga ja ilma, esines rohkem kui 5-kordselt ülemist normi piiri (ULN) ületavaid ALAT kontsentratsioone märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etünüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid nagu KHK. Naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etünüülöstradiooli asemel teist östrogeeni (nt östradiooli), oli ALAT elevatsioonide esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogeene ei kasutanud. Kuna selliseid teisi östrogeene kasutavaid naisi on vähe, on vajalik ettevaatus ravimi manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Zoely't ei kasutata raseduse ajal.

Kui naine rasestub Zoely võtmise ajal, tuleb selle kasutamine lõpetada. Enamik epidemioloogilistest uuringutest ei ole näidanud sünnidefektide tekkeriski suurenemist imikutel, kelle emad kasutasid enne rasedust etünüülöstradiooli sisaldanud KSK-sid. Uuringud ei näidanud ka teratogeenset toimet, kui etünüülöstradiooli sisaldanud KSK-d manustati tahtmatult varase raseduse ajal.

Kliinilised andmed piiratud arvu raseduste kohta ei näita Zoely kahjulikku toimet lootele või vastsündinule.

Loomkatsetes on nomegestroolatsetaadi/östradiooli kombinatsiooni kasutamisel täheldatud reproduktiivtoksilisust (vt prekliinilise ohutuse andmeid lõik 5.3).

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taasalustatakse Zoely kasutamist (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Imetamine
Rasestumisvastaste steroidhormoonide ja/või nende metaboliitide väikesed annused võivad erituda rinnapiima, aga puuduvad andmed selle kohta, et see mõjub imiku tervisele halvasti.

KSK-de kasutamine võib mõjutada rinnaga toitmist, sest need võivad põhjustada piima hulga vähenemist ja selle koostise muutust. Seetõttu ei soovitata KSK-sid kasutada enne, kui laps on rinnast täielikult võõrutatud ning naistele, kes soovivad rinnaga toitmist jätkata, tuleb soovitada alternatiivset rasestumisvastast meetodit.

Fertiilsus
Zoely on näidustatud raseduse vältimiseks. Teavet fertiilsuse taastumise kohta vt lõik 5.1.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zoely ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Zoely ohutust on hinnatud kuues mitmekeskuselises kliinilises uuringus kestusega kuni üks aasta. Kokku osales uuringus 3434 naist vanuses 18…50 aastat ning ravitsüklite arv kokku oli 33 828. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid akne (15,4%) ja ebaregulaarne menstruatsioonitaoline vereeritus (9,8%).
KHK-de kasutamisel on täheldatud raskeid kõrvaltoimeid põhjustada võivate venoossete ja arteriaalsete trombembooliate tekkeriski suurenemist (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis
Allolevas tabelis on loetletud võimalikud raviga seotud kõrvaltoimed, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt seoses Zoely kasutamisega.

Kõik kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa ja rühmitatud esinemissageduse alusel järgnevalt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100) ja harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000).

Tabel. Kõrvaltoimete loend

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime MedDRA termini järgi[1]			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired			söögiisu suurenemine, vedelikupeetus	söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired		libiido vähenemine, depressioon / meeleolu langus, meeleolu muutus		libiido suurenemine

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime MedDRA termini järgi[1]			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Närvisüsteemi häired		peavalu, migreen		tserebro-vaskulaarne episood, transitoorne isheemiline atakk, tähelepanuhäire
Silma kahjustused				kontaktläätsede talumatus/silma-de kuivus
Vaskulaarsed häired			kuumad hood	venoosne trombemboolia
Seedetrakti häired		iiveldus	kõhu distensioon	suukuivus
Hepatobiliaarsed häired				sapikivitõbi, sapipõiepõletik
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	akne		ülemäärane higistamine, juuste väljalangemine, nahasügelus, naha kuivus, seborröa	kloasm, hüpertrihhioos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			raskustunne	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	ebaharilik menstruatsiooni-laadne vereeritus	metrorraagia, menorraagia, rindade valulikkus, valu vaagnapiirkonnas	hüpomenorröa, rindade turse, galaktorröa, emakaspasm, premenstruaalne sündroom, tihkenemine rinnanäärmes, düspareuunia, vulvovaginaalne kuivus	lõhn tupest, vulvovaginaalne düskomfort
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			ärritatavus, ödeem	näljatunne
Uuringud		kehakaalu suurenemine	maksaensüümide sisalduse suurenemine	

[1]Kõige sobivam MedDRA termin antud kõrvaltoime kirjeldamiseks. Tabelis ei ole ära toodud selle sünonüüme või sellega seotud seisundeid, mida tuleb samuti arvesse võtta.

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ülitundlikkusest Zoely kasutajatel (esinemissagedus teadmata).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suurenenud riski arteriaalsete ja venoossete trombootiliste ja trombembooliliste tüsistuste, sealhulgas müokardiinfarkti, insuldi, transitoorsete isheemiliste

atakkide, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on üksikasjalikumalt käsitletud lõigus 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Naised on korduvalt Zoely’t võtnud ööpäevast annust kuni viis korda ületavas annuses ja nomegestroolatsetaati annuses, mis ületab ööpäevase annuse kuni 40 korda, ilma et oleks täheldatud ohtlikke toimeid. Kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide üleannustamise sümptomid võivad olla iiveldus, oksendamine ja noortel tütarlastel vähene vereeritus tupest. Spetsiifiline antidoot puudub ja edasine üleannustamise ravi on vajaduse korral sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid; ATC-kood: G03AA14.

Toimemehhanism
Nomegestroolatsetaat on kehaomase steroidhormooni progesterooni üliselektiivne derivaat progestageen. Nomegestroolatsetaadil on suur afiinsus inimese progesterooniretseptorite suhtes ning antigonadotroopne, progesterooni retseptorite vahendatud antiöstrogeenne ja mõõdukas antiandrogeenne toime. Östrogeenne, androgeenne, glükokortikoidne või mineralokortikoidne toime puudub.

Zoely’s sisalduv östrogeen on 17β-östradiool, östrogeen, mis on identne inimese endogeense 17β-östradiooliga.

Zoely kontratseptiivne toime põhineb mitme teguri koostoimel, millest kõige olulisemad on ovulatsiooni pärssiv ja emakakaela sekretsiooni muutev toime.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
Kahes randomiseeritud, avatud, võrdlevas efektiivsuse ja ohutuse uuringus manustati Zoely’t 13 järjestikuse tsükli vältel enam kui 3200 naisele ja drospirenoon 3 mg – etünüülöstradiool 30 µg (21/7 režiim) enam kui 1000 naisele.
Zoely rühmas täheldati aknet 15,4 %-l naistest (*vs* 7,9 % teises rühmas), kehakaalu suurenemist 8,6 %-l naistest (vs 5,7 % teises rühmas) ja ebaharilikku menstruatsioonilaadset vereeritust (põhiliselt menstruatsioonilaadse vereerituse puudumine) 10,5 %-l naistest (*vs* 0,5 % teises rühmas).

Euroopa Liidus Zoely'ga läbi viidud kliinilises uuringus leiti 18…35-aastastel järgnevad Pearli indeksid.
Meetodist tulenev ebaõnnestumine: 0,40 (95 % usaldusintervalli ülemine piir 1,03).
Meetodist ja kasutajast tulenev ebaõnnestumine: 0,38 (95 % usaldusintervalli ülemine piir 0,97).

Ameerika Ühendriikides Zoely'ga läbi viidud kliinilises uuringus leiti 18…35-aastastel järgnevad Pearli indeksid.
Meetodist tulenev ebaõnnestumine: 1,22 (95 % usaldusintervalli ülemine piir 2,18).
Meetodist ja kasutajast tulenev ebaõnnestumine: 1,16 (95 % usaldusintervalli ülemine piir 2,08).

Randomiseeritud, avatud uuringus manustati Zoely’t 6 järjestikuse tsükli vältel 32 naisele.

Pärast Zoely kasutamise lõpetamist täheldati 79 %-l naistest ovulatsiooni taastumist esimese 28 päeva jooksul pärast viimase tableti võtmist.

Ühes uuringus hinnati naiste alamgrupis (n = 32) histoloogilisi muutusi endomeetriumis pärast 13 tsükli pikkust ravi. Normist kõrvalekalduvaid muutusi ei täheldatud.

Lapsed
Puuduvad andmed Zoely ohutuse ja efektiivsuse kohta alla 18-aastastel noorukitel. Farmakokineetilisi omadusi on kirjeldatud lõigus 5.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Nomegestroolatsetaat

Imendumine
Suukaudsel manustamisel imendub nomegestroolatsetaat kiiresti.
Ühekordse manustamise järel saabub nomegestroolatsetaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 7 ng/ml 2 tundi pärast manustamist. Nomegestroolatsetaadi absoluutne biosaadavus ühekordse annuse manustamise järel on 63 %. Toit ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral nomegestroolatsetaadi biosaadavust.

Jaotumine
Nomegestroolatsetaat seondub ulatuslikult albumiiniga (97…98 %), aga ei seondu suguhormoone siduva globuliini (SHBG) ega kortikosteroide siduva globuliiniga (CBG). Nomegestroolatsetaadi jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis on 1645 ±576 l.

Biotransformatsioon
Nomegestroolatsetaat metaboliseerub maksa tsütokroom P450 ensüümsüsteemi, peamiselt CYP3A4 ja CYP3A5 ja võimalik, et ka CYP2C19 ja CYP2C8, vahendusel mitmeks inaktiivseks hüdroksüülitud metaboliidiks. Nomegestroolatsetaat ja selle hüdroksüülitud metaboliidid alluvad ulatuslikule 2. faasi metabolismile, mille käigus moodustuvad konjugaadid glükuroniidi ja sulfaadiga. Kliirens püsikontsentratsiooni staadiumis on 26 l/h.

Eritumine
Eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) püsikontsentratsiooni staadiumis on 46 tundi (kõikumine 28…83 tundi). Metaboliitide eritumise poolväärtusajad ei ole kindlaks tehtud.
Nomegestroolatsetaat eritub uriini ja roojaga. Umbes 80 % manustatud annusest eritub uriini ja roojaga 4 päeva jooksul. Ülejäänud nomegestroolatsetaadi annus eritub täielikult umbes 10 päevaga, kusjuures ravimi kogus roojas oli suurem kui uriinis.

Lineaarsus
Annuste vahemikus 0,625…5 mg täheldati annuse lineaarsust (hinnatuna viljakas eas ja postmenopausis naistel).

Püsikontsentratsiooni staadium
Suguhormoone siduv globuliin (SHBG) ei mõjuta nomegestroolatsetaadi farmakokineetikat.
Püsikontsentratsiooni staadium saavutatakse pärast 5-päevast manustamist. Nomegestroolatsetaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 12 ng/ml saabub umbes 1,5 tundi pärast manustamist. Keskmine plasmakontsentratsioon püsikontsentratsiooni staadiumis on 4 ng/ml.

Koostoimed teiste ravimitega
Nomegestroolatsetaat ei indutseerinud ega inhibeerinud *in vitro* märkimisväärselt tsütokroom P450 ensüüme ega omanud kliiniliselt olulist koostoimet P-glükoproteiini transporteriga.

Östradiool

Imendumine
Östradiool allub suukaudsel manustamisel ulatuslikule esmase passaaži metabolismile. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 1 %. Toit ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral östradiooli biosaadavust.

Jaotumine
Nii eksogeense kui ka endogeense östradiooli jaotumine on sarnane. Östrogeenid jaotuvad laialdaselt organismi kudedesse, kusjuures nende kontsentratsioon on suurem suguhormoonide sihtorganites. Veres tsirkuleeriv östradiool on seotud suguhormoone siduva globuliini (SHBG; 37 %) ja albumiiniga (61 %); ainult umbes 1…2 % ringleb veres seondumata kujul.

Biotransformatsioon
Suukaudselt manustatud eksogeenne östradiool allub ulatuslikule metabolismile. Nii eksogeense kui ka endogeense östradiooli metabolism on sarnane. Östradiool muudetakse sooles ja maksas kiiresti erinevateks metaboliitideks, peamiselt östrooniks. Seejärel metaboliidid konjugeeritakse ja need läbivad enterohepaatilise tsirkulatsiooni. Östradiooli, östrooni ja östroonsulfaadi sisalduse vahel on erinevate ensümaatiliste protsesside tõttu, milles osalevad östradiooli dehüdrogenaasid, sulfotransferaasid ja arüülsulfataasid, dünaamiline tasakaal. Östradiooli ja östrooni oksüdeerimine toimub tsütokroom P450 ensüümide vahendusel, peamiselt CYP1A2, CYP1A2 (ekstrahepaatiline), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 ja CYP2C9 vahendusel.

Eritumine
Östradiool eemaldatakse kiiresti vereringest. Metabolismi ja enterohepaatilise tsirkulatsiooni tõttu leidub veres rohkelt östrogeeni sulfaate ja glükuroniide. Seetõttu on östradiooli algtaseme suhtes korrigeeritud eritumise poolväärtusaeg väga varieeruv, mis on 3,6 ±1,5 tundi pärast intravenoosset manustamist.

Püsikontsentratsiooni staadium
Östradiooli maksimaalne plasmakontsentratsioon on umbes 90 pg/ml ja see saabub umbes 6 tundi pärast manustamist. Keskmine seerumikontsentratsioon on 50 pg/ml ning see vastab naise menstruatsioonitsükli varase ja hilise faasi östradiooli sisaldusele.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni puudulikkus
Neeruhaiguste mõju Zoely farmakokineetikale ei ole uuritud.

Maksafunktsiooni puudulikkus
Maksahaiguste mõju Zoely farmakokineetikale ei ole uuritud. Siiski võib arvata, et steroidhormoonide metabolism maksafunktsiooni puudulikkusega naistel on aeglustunud.

Etnilised rühmad
Farmakokineetikat erinevates etnilistes rühmades ei ole uuritud.

Lapsed
Nomegestroolatsetaadi (esmane eesmärk) farmakokineetilised parameetrid olid pärast Zoely ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetel noortel naistel, kellel oli menstruatsioon alanud, ja täiskasvanutel, sarnased. Siiski, pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist oli östradiooli (teisene eesmärk) esinemine noorukitel 36 % madalam kui täiskasvanutel. Selle tulemuse kliiniline tähtsus ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Östradiooli, nomegestroolatsetaadi või nende kombinatsiooni korduvtoksilisuse uuringutes on leitud ootuspäraseid östrogeenidele ja gestageenidele omaseid toimeid.

Kombinatsioonraviga teostatud reproduktiivtoksilisuse uuringutes on näidatud lootetoksilisust, mis on kooskõlas ekspositsiooniga östradioolile.
Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole selle kombinatsiooniga läbi viidud.
Nomegestroolatsetaat ei ole genotoksiline.
Samas tuleb meeles pidada, et suguhormoonid võivad stimuleerida teatud hormoonsõltuvate kudede ja kasvajate arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu (valged, toimeainet sisaldavad ja kollased õhukese polümeerikattega platseebotabletid)
laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos (E460)
krospovidoon (E1201)
talk (E553b)
magneesiumstearaat (E572)
kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate (valged, toimeainet sisaldavad õhukese polümeerikattega tabletid)
polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool 3350
talk (E553b)

Tableti kate (kollased õhukese polümeerikattega platseebotabletid)
polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool 3350
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumist blister, mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti (24 valget, toimeainet sisaldavat tabletti ja 4 kollast platseebotabletti).

Pakendi suurused: 28, 84, 168 ja 364 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

KSK tablette (sh Zoely tabletid), mida enam ei vajata, ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu. Tablettides sisalduvad hormonaalsed toimeained võivad olla veekeskkonda sattudes kahjuliku toimega. Tabletid tuleb viia tagasi apteeki või hävitada mõnel muul ohutul viisil vastavalt kohalikele seadustele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. juuli 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. mai 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holland

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoely 2,5 mg/1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nomegestroolatsetaat/östradiool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks valge, toimeainet sisaldav tablett sisaldab 2,5 mg nomegestroolatsetaati ja 1,5 mg östradiooli (hemihüdraadina).
Kollane platseebotablett ei sisalda toimeaineid.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
364 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/690/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/690/002 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/690/003 168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/690/004 364 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

zoely

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletid
nomegestroolatsetaat/östradiool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Theramex Ireland Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

[Ala päevade etiketi lisamiseks tekstiga:] Asetage päevade etikett siia
[Päevade numeratsioon iga tableti jaoks:] Algus, 2, ….28
[Nooled, mis näitavad tablettide võtmise järjekorda:] →

PÄEVADE ETIKETT KOOS KLEEPSUDEGA

Päevade etikett
Valige päevade etikett, mis vastab teie tablettide võtmise alustamise päevale.
Asetage päevade etikett blistrile lause kohal „Asetage päevade etikett siia“.

P	E	T	K	N	R	L
E	T	K	N	R	L	P
T	K	N	R	L	P	E
K	N	R	L	P	E	T
N	R	L	P	E	T	K
R	L	P	E	T	K	N
L	P	E	T	K	N	R

[Teine päevade etikett 3 blistrit sisaldavale karbile, kaks korda:]

P	E	T	K	N	R	L
E	T	K	N	R	L	P
T	K	N	R	L	P	E
K	N	R	L	P	E	T
N	R	L	P	E	T	K
R	L	P	E	T	K	N
L	P	E	T	K	N	R

[Teise blistri päevade etiketi ees:] Blister 2
[Kolmanda blistri päevade etiketi ees:] Blister 3

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoely 2,5 mg/1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nomegestroolatsetaat/östradiool

Oluline teave kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide (KHK-de) kohta.
- Õigesti kasutatuna on need ühed kõige usaldusväärsematest pöörduva toimega rasestumisvastastest meetoditest.
- Need tõstavad vähesel määral verehüübe tekkeriski veenides ja arterites, eriti esimesel aastal või kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide uuesti kasutama hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat vaheaega.
- Palun olge tähelepanelik ja pöörduge arsti poole, kui te arvate, et teil võivad olla verehüübe sümptomid (vt lõik 2 „Verehüübed“).

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoely ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoely kasutamist
3. Kuidas Zoely’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoely’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zoely ja milleks seda kasutatakse

Zoely tabletid on rasestumisvastased pillid, mida kasutatakse rasestumise vältimiseks.

- 24 valget, õhukese polümeerikattega tabletti nimetatakse toimeainet sisaldavateks tablettideks ja need sisaldavad väikeses koguses kahte erinevat naissuguhormooni: nomegestroolatsetaati (progestageen) ja östradiooli (östrogeen).
- 4 kollast, õhukese polümeerikattega tabletti on mitteaktiivsed tabletid, mis ei sisalda hormoone ja neid nimetatakse platseebotablettideks.
- Kahte erinevat hormooni sisaldavaid rasestumisvastaseid pille, nagu Zoely, nimetatakse „kombineeritud pillideks“.
- Nomegestroolatsetaat (Zoely’s sisalduv gestageen) ja östradiool (Zoely’s sisalduv östrogeen) aitavad koos vältida ovulatsiooni (munaraku vabanemine munasarjast) ning vähendada vabanenud munaraku viljastumise võimalust ja teie rasestumist.

2. Mida on vaja teada enne Zoely kasutamist

Üldised märkused

Enne kui te alustate Zoely kasutamist, tuleb teil lugeda teavet verehüüvete (tromboosi) kohta lõigus 2. Eriti tähtis on lugeda verehüübe sümptomite kohta - vt lõik 2 „Verehüübed“.

Enne, kui te võite Zoely’t võtma hakata, esitab teie arst teile küsimusi teie ja teie lähisugulaste terviselugude kohta, et anda teile individuaalset ravialast nõu. Arst mõõdab ka teie vererõhku ja võib sõltuvalt teie tervislikust seisundist teha ka muid teste.

Selles infolehes kirjeldatakse mitmeid olukordi, mil te peate rasestumisvastaste pillide võtmise lõpetama või kui pillide tõhusus rasestumise eest kaitsmisel võib olla vähenenud. Sellisel juhul peate te hoiduma vahekorrast või kasutama mõnda täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit, näiteks kondoomi või mõnda muud barjäärimeetodit. Ärge kasutage sellel eesmärgil nn rütmimeetodit või basaaltemperatuuri mõõtmise meetodit. Need meetodid ei pruugi kaitsta rasestumise eest, sest pillide võtmine mõjutab tavalisi temperatuuri- ja emakakaela lima omaduste muutusi, mis esinevad menstruaaltsükli vältel.

Nagu teised hormonaalsed rasestumisvastased ravimid, ei kaitse ka Zoely teid inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni (mis võib põhjustada omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi [AIDS]) või teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

Zoely’t ei tohi kasutada
Te ei tohi Zoely’t kasutada, kui teil on mis tahes allpool nimetatud seisund. Kui teil on mõni allpool nimetatud seisunditest, peate sellest rääkima oma arstile. Arst arutab teiega, milline muu rasestumisvastane meetod oleks sobivam.

- Kui teil on (või on olnud) tromb jalgade veresoontes (süvaveeni tromboos), kopsudes (kopsuembol) või teistes organites.
- Kui teil on vere hüübimist mõjutav haigus, näiteks C-valgu vaegus, S-valgu vaegus, antitrombiin III vaegus, V faktori Leideni mutatsioon või fosfolipiidide vastased antikehad.
- Kui te peate minema operatsioonile või kui te ei saa pikemat aega liikuda (vt lõik „Verehüübed“).
- Kui teil on olnud südameinfarkt või insult.
- Kui teil on olnud stenokardia (seisund, mis põhjustab tugevat valu rinnus ja võib olla esmaseks viiteks südameveresoonte ummistumisele ehk südameinfarktile) või transitoorne ajuisheemia (mööduvad insuldi sümptomid).
- Kui teil on mõni järgmistest haigustest, mis võib suurendada trombi tekkimise riski arterites:
  - raske diabeet koos veresoonte kahjustustega,
  - väga kõrge vererõhk,
  - väga suur teatud rasvade sisaldus veres (kolesterool või triglütseriidid),
  - hüperhomotsüsteineemiaks nimetatav seisund.
- Kui teil on olnud teatud tüüpi migreen (auraga migreen).
- Kui teil on olnud kõhunäärmepõletik (pankreatiit), millega on kaasnenud vere suur lipiididesisaldus.
- Kui teil on olnud mõni tõsine maksahaigus ja teie maksa normaalne funktsioon ei ole veel taastunud.
- Kui teil on olnud hea- või pahaloomuline maksakasvaja.
- Kui teil on olnud või kui teil võib olla rinnanäärme või suguelundite vähk.
- Kui teil on meningioom või kui teil on kunagi diagnoositud meningioom (aju ja kolju vahelise koekihi enamasti healoomuline kasvaja).
- Kui teil on teadmata põhjusega vereeritus tupest.
- Kui olete östradiooli või nomegestroolatsetaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui mõni neist seisunditest tekib Zoely kasutamise ajal esimest korda, siis lõpetage kohe preparaadi võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Vahepealsel ajal kasutage mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Vt ka eespool lõik 2 „Üldised märkused“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Zoely võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millal tuleb pöörduda arsti poole?

Pöörduge nii kiiresti kui võimalik arsti poole, kui:

- märkate võimalikule verehüübele viitavaid tunnuseid, mis võib tähendada, et teil on verehüüve jalas (see tähendab süvaveeni tromboos), verehüüve kopsus (see tähendab kopsuemboolia), südameinfarkt või insult (vt allpool lõik „Verehüübed“);

Nende tõsiste kõrvaltoimete sümptomite kirjeldust lugege lõigust „Kuidas verehüüvet ära tunda“;

- märkate mis tahes muutusi oma terviseseisundis, eriti aga juhul, kui te märkate käesolevas infolehes kirjeldatud muutusi (vt ka lõik 2 „Zoely’t ei tohi kasutada“; ärge unustage seejuures ka oma lähisugulaste tervise muutusi);
- märkate tihkemat tükikest oma rinnas;
- teil tekivad angioödeemi sümptomid, nagu näopiirkonna, keele ja/või kurgu turse ja/või neelamisraskus või nõgeslööve koos hingamisraskusega;
- hakkate kasutama mõnda muud ravimit (vt ka lõik 2 „Muud ravimid ja Zoely“);jääte voodirežiimile või lähete operatsioonile (öelge seda oma arstile vähemalt neli nädalat varem);
- teil tekib ebatavaline rohke vereeritus tupest;
- unustate esimesel nädalal võtta blistrist ühe või enam tabletti ja olete eelmise seitsme päeva vältel olnud kaitsmata vahekorras (vt ka lõik 3 „Kui te unustate Zoely’t võtta“);
- teil on tõsine kõhulahtisus või tugev oksendamine;
- teil jääb menstruatsioon vahele ja te kahtlustate, et võite olla rase (ärge alustage järgmise blistriga enne, kui arst ütleb teile, et võite seda teha; vt ka lõik 3 „Kui üks või mitu menstruatsiooni jääb vahele“).

Teatage oma arstile, kui mõni allpool nimetatud seisundist kehtib teie kohta.
Samuti öelge oma arstile, kui mõni neist seisunditest tekib või süveneb Zoely võtmise ajal:

- pärilik ja omandatud angioödeem. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekivad angioödeemi sümptomid, nagu näo, keele ja/või kõri turse ja/või neelamisraskused või lööve koos hingamisraskustega. Östrogeene sisaldavad ravimid võivad angioödeemi sümptomite teket esile kutsuda või neid süvendada;
- epilepsia (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Zoely“);
- maksahaigus (näiteks kollatõbi) või sapipõie haigus (näiteks sapikivid);
- diabeet;
- depressioon;
- Crohni tõbi või haavandiline koliit (krooniline põletikuline soolehaigus);
- süsteemne erütematoosne luupus (haigus, mis mõjutab organismi kehaomast kaitsesüsteemi);
- hemolüütilis-ureemiline sündroom (verehüübivuse häire, mis põhjustab neerupuudulikkust);
- sirprakuline aneemia (pärilik punaste vererakkude haigus);
- vere rasvasisaldus on suurenenud (hüpertriglütserideemia) või esineb seda seisundit teie perekonnaanamneesis. Hüpertriglütserideemiat on seostatud suurenenud riskiga pankreatiidi (kõhunäärme põletiku) tekkeks;
- nahaaluste veenide põletik (pindmine tromboflebiit);
- varikoossed veenid;
- mõni haigusseisund, mis tekkis esimest korda või süvenes raseduse või varasema naissuguhormoonide kasutamise ajal (näiteks kuulmislangus, porfüüria (verehaigus), rasedusherpes (villiline nahalööve, mis tekib raseduse ajal), Sydenhami korea (närvihaigus, mille korral esinevad tahtmatud tõmblevad kehaliigutused));
- teil on olnud kloasm (kollakaspruunid pigmendilaigud nahal, eelõige näol, mida nimetatakse ka „raseduslaikudeks“). Sellisel juhul hoiduge liiga kaua päikese või ultraviolettkiirguse käes viibimisest.

Samuti teatage oma arstile, kui
- lähisugulasel on või on olnud rinnavähk;
- vajate operatsiooni või kui olete pikalt istuvas või lamavas asendis (vt lõik 2, „Verehüübed“);
- olete äsja sünnitanud, kuna sel juhul on verehüüvete tekkerisk suurenenud. Küsige oma arstilt, millal pärast sünnitamist võite hakata Zoely’t võtma.

VEREHÜÜBED

Kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase vahendi, nagu Zoely, kasutamine suurendab teie riski verehüübe tekkimiseks võrreldes selle mittekasutamisega. Harvadel juhtudel võib verehüüve ummistada veresooned ja põhjustada tõsiseid probleeme.

Verehüübed võivad tekkida:
- veenides (nimetatakse „venoosne tromboos“, „venoosne trombemboolia“ või VTE);
- arterites (nimetatakse „arteriaalne tromboos“, „arteriaalne trombemboolia“ või ATE).

Verehüüvetest paranemine ei ole alati täielik. Harva võivad sellel olla tõsised püsivad tagajärjed, väga harva võivad need lõppeda surmaga.

Tähtis on meeles pidada, et kahjuliku verehüübe tekkimise üldine risk Zoely’ga on väike.

KUIDAS VEREHÜÜVET ÄRA TUNDA

Pöörduge kiiresti arsti poole, kui märkate mis tahes järgmist tunnust või sümptomit.

Kas teil on mõni neist sümptomitest?	Millega võib olla tegemist?

• Turse ühel jalal või piki jala või jalalaba veeni kulgu, eriti kui sellega kaasneb:
  • jala valu või hellus, mis võib olla tunda ainult seistes või kõndides;
  • jala temperatuuri tõus;
  • naha värvuse muutus jalal, näiteks kahvatus, punetus või sinakus.
	Süvaveeni tromboos

• Äkki algav seletamatu õhupuudus või kiire hingamine; • äkki algav ilma selge põhjuseta köha, millega võib väljuda verd; • terav valu rinnus, mis võib tugevneda sügaval hingamisel; • tugev pearinglus või peapööritus; • kiired või ebaregulaarsed südamelöögid; • tugev kõhuvalu. Kui te ei ole kindel, pidage nõu arstiga, sest mõnda neist sümptomitest, nagu köha või õhupuudust, võidakse ekslikult pidada kergemaks seisundiks, näiteks hingamisteede infektsiooniks (näiteks külmetus).	Kopsuemboolia

Kas teil on mõni neist sümptomitest?	Millega võib olla tegemist?
Kõige sagedamini ühes silmas tekkivad sümptomid: • kohene nägemiskaotus või • valutu nägemise hägustumine, mis võib viia nägemiskaotuseni.	Võrkkesta veeni tromboos (verehüüve silmas)
• Valu rinnus, ebamugavus, surve, raskus; • pitsitus- või täistunne rinnus, käsivarres või rinnaku all; • täistunne, seedehäired või lämbumistunne; • ebamugavustunne ülakehas, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, kätte ja kõhtu; • higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus; • äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus; • kiired või ebaregulaarsed südamelöögid.	Südameinfarkt
• Äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käes või jalas, eriti ühes kehapooles; • äkki tekkinud segasus, kõnetakistus või raskused arusaamisega; • äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas; • äkki tekkinud kõndimisraskused, pearinglus, tasakaalu- või koordinatsioonihäired; • äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu; • teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma. Mõnikord võivad insuldi sümptomid kesta lühikest aega ja peaaegu kohe ning täielikult taanduda, kuid teil tuleb siiski kiiresti arsti poole pöörduda, sest teil võib olla risk uue insuldi tekkeks.	Insult
• Jäseme turse ja kergelt sinine värvus, • tugev kõhuvalu (äge kõht).	Verehüübed ummistavad teisi veresooni

VEREHÜÜBED VEENIS

Mis võib juhtuda, kui verehüüve tekib veenis?

- Kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamist on seostatud verehüüvete tekkeriski suurenemisega veenides (venoosne tromboos). Need kõrvaltoimed esinevad siiski harva. Kõige sagedamini tekivad need kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi kasutamise esimesel aastal.
- Kui verehüüve tekib sääre- või jalaveeni, võib see põhjustada süvaveeni tromboosi.
- Kui verehüüve liigub jalast kopsu, võib see põhjustada kopsuembooliat.
- Väga harva võib verehüüve tekkida mõnes teises elundis, näiteks silmas (võrkkesta veeni tromboos).

Millal on veenis verehüübe tekkimise risk kõige suurem?
Veenis verehüübe tekkimise risk on suurim kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi esmakordse kasutamise esimesel aastal. Risk võib olla suurem ka siis, kui te alustate kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi (sama või mõne teise) uuesti võtmist pärast 4-nädalast või pikemat vaheaega.

Pärast esimest aastat jääb risk väiksemaks, kuid see on alati pisut suurem kui kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi mittekasutamisel.

Kui te lõpetate Zoely võtmise, langeb verehüübe tekkerisk mõne nädalaga normaalsele tasemele.

Kui suur on verehüübe tekkerisk?
Riski suurus sõltub sellest, milline on teie loomulik risk VTE tekkeks ja millist tüüpi kombineeritud hormonaalset rasestumisvastast preparaati te võtate.

Üldine risk verehüübe tekkeks jalas või kopsus (süvaveeni tromboos või kopsuemboolia) on Zoely'ga väike.

- Ligikaudu 2 naisel 10 000-st, kes ei kasuta ühtegi kombineeritud hormonaalset rasestumisvastast preparaati ega ole rasedad, tekib verehüüve ühe aasta jooksul.
- Ligikaudu 5-7-l naisel 10 000-st, kes kasutavad levonorgestreeli, noretisterooni või norgestimaati sisaldavat kombineeritud hormonaalset rasestumisvastast preparaati, tekib verehüüve ühe aasta jooksul.
- Zoely puhul on risk verehüübe tekkeks võrreldav levonorgestreeli sisaldava kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi kasutamisel esineva riskiga.
- Verehüübe tekkerisk on erinev sõltuvalt teie isiklikust haigusloost (vt allpool „Verehüübe tekkeriski suurendavad tegurid").

	Verehüübe tekkerisk aasta jooksul
Naised, kes **ei kasuta** kombineeritud hormonaalseid pille ega ole rasedad	Ligikaudu 2 naisel 10 000-st
Naised, kes kasutavad **levonorgestreeli, noretisterooni või norgestimaati** sisaldavat kombineeritud hormonaalset rasestumisvastast pilli	Ligikaudu 5...7 naisel 10 000-st
Zoely't kasutavad naised	Umbes samasugune nagu teiste kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide, sealhulgas levonorgestreeli sisaldavate rasestumisvastaste preparaatide puhul

Veenis verehüübe tekkeriski suurendavad tegurid
Zoely'ga on verehüübe tekkerisk väike, kuid mõned tegurid suurendavad seda riski. Teil on risk suurem, kui:

- te olete väga ülekaaluline (kehamassiindeks ehk KMI üle 30 kg/m^2);
- kellelgi teie lähisugulastest on noores eas (näiteks ligikaudu vanuses alla 50 eluaasta) esinenud verehüüve jalas, kopsus või mõnes muus elundis. Sellisel juhul võib teil olla pärilik verehüübimishäire;
- te peate minema operatsioonile või kui teil tuleb vigastuse või haiguse tõttu olla pikka aega voodirežiimil või kui teil on jalg kipsis. Zoely kasutamine võib olla vajalik katkestada mitu nädalat enne operatsiooni või siis, kui teie liikumisvõime on piiratud. Kui teil tuleb Zoely võtmine katkestada, küsige oma arstilt, millal te võite seda uuesti kasutama hakata;
- te saate vanemaks (eriti ligikaudu üle 35 aasta);
- kui te sünnitasite vähem kui mõni nädal tagasi.

Verehüübe tekkerisk on seda suurem, mida rohkem nimetatud seisundeid teil on.
Lennureis (kestusega üle 4 tunni) võib ajutiselt suurendada verehüübe tekkeriski, eriti kui teil on mõni muu loetletud teguritest.
On tähtis, et te räägite oma arstile, kui teil on mõni neist seisunditest, ka siis, kui te ei ole päris kindel. Arst võib otsustada, et teil tuleb Zoely kasutamine lõpetada.
Kui Zoely kasutamise ajal mõni neist seisunditest muutub, näiteks tekib mõnel lähisugulasel teadmata põhjusel tromboos või te võtate kaalus palju juurde, rääkige sellest arstile.

VEREHÜÜBED ARTERIS

Mis võib juhtuda, kui arteris tekib verehüüve?
Arteris tekkinud verehüüve, nagu ka veenis tekkinud verehüüve, võib põhjustada tõsiseid probleeme. Näiteks võib see põhjustada südameinfarkti või insulti.

Arteris verehüübe tekkeriski suurendavad tegurid
Oluline on märkida, et südameinfarkti või insuldi risk Zoely kasutamisel on väga väike, kuid see võib suureneda:

- ühes vanuse tõusuga (ligikaudu üle 35 aasta);
- **kui te suitsetate**. Kasutades kombineeritud hormonaalset rasestumisvastast preparaati, nagu Zoely't, soovitatakse suitsetamisest loobuda. Kui te ei suuda suitsetamisest loobuda ja olete üle 35 aasta vana, võib arst soovitada teil kasutada teist tüüpi rasestumisvastast meetodit;
- kui te olete ülekaaluline;
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui mõnel teie lähisugulasel on olnud noores eas (ligikaudu alla 50-aastaselt) olnud südameinfarkt või insult. Sel juhul võib ka teil olla suurem risk südameinfarkti või insuldi tekkeks;
- kui teil või mõnel teie lähisugulastest on veres suur rasvasisaldus (kolesterool või triglütseriidid);
- kui teil esinevad migreenihood, eriti auraga migreen;
- kui teil on südameprobleeme (klapirike või rütmihäire, mida nimetatakse kodade virvenduseks);
- kui teil on suhkruhaigus.

Kui teil on rohkem kui üks loetletud seisunditest või kui mõni neist on eriti raske, võib verehüübe tekkerisk veelgi suureneda.
Kui mõni ülal kirjeldatud seisunditest Zoely't kasutades muutub, näiteks hakkate suitsetama, kellelgi teie lähisugulastest tekib teadmata põhjusel tromboos või te võtate kaalus palju juurde, rääkige sellest oma arstile.

<u>Vähk</u>
Kombineeritud rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel on tuvastatud rinnanäärmevähki veidi sagedamini kui mittekasutajatel, aga ei ole teada, kas see on seotud pillide võtmisega. Nii näiteks võidakse kombineeritud pille võtvatel naistel tuvastada kasvajaid sagedamini põhjusel, et nad käivad sagedamini arsti juures rindade läbivaatusel. Pärast kombineeritud pillide võtmise lõpetamist rinnanäärmevähi suurenenud risk järk-järgult väheneb.
Pillide kasutamise ajal on oluline korrapäraselt oma rindu kontrollida ja pöörduda kohe arsti poole, kui te leiate rinnas mõne tihedama tüki. Palun öelge oma arstile, kui mõnel teie lähisugulasel on kunagi olnud rinnanäärmevähk (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud").

Harvadel juhtudel on rasestumisvastaste pillide kasutajatel esinenud healoomulisi (vähki mitte tekitavad) maksakasvajaid ja veelgi harvematel juhtudel pahaloomulisi (vähkitekitavad) maksakasvajaid. Kui teil tekib ebatavaline tugev kõhuvalu, siis võtke kohe ühendust oma arstiga.

Emakakaelavähki põhjustab inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioon. Emakakaelavähki on täheldatud sagedamini naistel, kes on rasestumisvastaseid pille kasutanud kauem kui 5 aastat. Ei ole teada, kas see erinevus on tingitud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamisest või muudest teguritest, näiteks erinev seksuaalkäitumine.

<u>Meningioomid</u>
Nomegestroolatsetaadi kasutamist on seostatud aju ja kolju vahelise koekihi enamasti healoomulise kasvaja (meningioom) tekkega. Risk suureneb eriti juhul, kui te kasutate seda suurtes annustes pikemat aega (mitu aastat). Kui teil diagnoositakse meningioom, lõpetab arst teie ravi Zoely'ga (vt lõik „Zoely't ei tohi kasutada"). Kui märkate mis tahes sümptomeid, nagu nägemishäired (nt topeltnägemine või nägemise hägustumine), kuulmiskadu või helin kõrvus, lõhnatundlikkuse kadu, aja

jooksul süvenev peavalu, mälukaotus, krambihood, nõrkus kätes või jalgades, teatage sellest kohe oma arstile.

Psühhiaatrilised häired
Osa naisi, kes on kasutanud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas Zoely't, on teatanud depressioonist või meeleolulangusest. Depressioon võib olla raske ja mõnikord põhjustada enesetapumõtteid. Kui teil tekivad meeleolumuutused või depressioonisümptomid, pöörduge abi saamiseks võimalikult kiiresti oma arsti poole.

Laboratoorsed analüüsid
Kui teilt võetakse vere- või uriiniproov, siis öelge oma arstile, et te kasutate Zoely't, sest see võib mõjutada mõnede analüüside tulemusi.

Lapsed ja noorukid
Puuduvad andmed Zoely ohutuse ja efektiivsuse kohta alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Zoely
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid
Samuti teatage kõigile tervishoiutöötajatele, kes teile mõne muu ravimi määravad või väljastavad, et te kasutate Zoely't.

- Mõned ravimid võivad vähendada Zoely tõhusust rasestumise ärahoidmisel või põhjustada ootamatut vereeritust. Siia kuuluvad ravimid järgmiste haiguste raviks:
  - epilepsia (näiteks primidoon, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, okskarbasepiin, topiramaat ja felbamaat);
  - tuberkuloos (näiteks rifampitsiin);
  - HIV infektsioonid (näiteks rifabutiin, ritonaviir, efavirens);
  - C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsioon (näiteks proteaasi inhibiitorid);
  - muud infektsioonid (näiteks griseofulviin);
  - kõrge vererõhk kopsu veresoontes ehk pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (bosentaan).
- Naistepuna *(Hypericum perforatum)* sisaldavad taimsed preparaadid võivad samuti vähendada Zoely toimet. Kui te soovite kasutada naistepuna sisaldavat preparaati ajal, mil te juba kasutate Zoely't, siis pidage kõigepealt nõu oma arstiga.
- Kui te võtate ravimeid või taimseid ravimeid, mis võivad vähendada Zoely efektiivsust, tuleb lisaks kasutada rasestumisvastast barjäärimeetodit. Kuna teise ravimi mõju Zoely toimele võib kesta kuni 28 päeva pärast seda, kui olete ravimi kasutamise lõpetanud, on hädavajalik sama kaua kasutada täiendavat rasestumisvastast barjäärimeetodit.
- Mõned ravimid võivad suurendada Zoely toimeainete sisaldust veres. Ehkki rasestumisvastane tõhusus ei ole vähenenud, teavitage oma arsti, kui te võtate ketokonasooli sisaldavat seentevastast ravimit.
- Zoely võib omakorda mõjutada teiste ravimite toimet, näiteks epilepsiaravim lamotrigiini toimet.
- C-hepatiidi viiruse (HCV) kombineeritud raviskeem, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeem võib põhjustada maksaensüümide aktiivsuse suurenemist vereanalüüsides (ALAT ensüümi aktiivsuse tõus) naistel, kes kasutavad etünüülöstradiooli sisaldavaid KHK-sid. Zoely sisaldab etünüülöstradiooli asemel östradiooli. On teadmata, kas ALAT maksaensüümi aktiivsus võib suureneda ka Zoely kasutamisel koos selle HCV kombineeritud raviskeemiga. Arst selgitab seda teile.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase, siis ei tohi te Zoely't kasutada. Kui te rasestute Zoely võtmise ajal, siis lõpetage Zoely kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga.
Kui te soovite Zoely kasutamise lõpetada, sest soovite rasestuda, siis vaadake lõik 3 „Kui te lõpetate Zoely võtmise".

Zoely’t üldiselt ei soovitata imetamise ajal kasutada. Kui te soovite rasestumisvastaseid pille rinnaga toitmise ajal kasutada, siis pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Zoely ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Zoely sisaldab laktoosi
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Zoely’t kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millal ja kuidas alustada tablettide võtmist
Zoely üks blister sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti: 24 valget, toimeainetega tabletti (number 1…24) ja 4 kollast ilma toimeaineteta tabletti (number 25…28).

Iga kord, kui te alustate Zoely uue blistri kasutamist, võtke esimesena number 1 valge, toimeainet sisaldav tablett blistri vasakust ülemisest nurgast (vt „Alustamine“). Valige hallist tulbast seitsme etiketi seast välja see, mille päevade loetelu algab päevaga, mil te alustate tablettide võtmist. Kui te alustate tablettide võtmist näiteks kolmapäeval, siis kasutage etiketti, mis algab tähega „K“. Kleepige see etikett blistri valgete tablettide kohal olevale ribale, millel on tekst „Asetage päevade etikett siia“. See aitab teil kontrollida, kas olete vastava päeva tableti võtnud või mitte.
Võtke iga päev enam-vähem ühel ja samal kellaajal üks tablett, vajaduse korral koos vähese koguse veega.
Võtke tablette blistril oleva joone suunas, see tähendab, et võtke esimesena ära kõik valged, toimeainet sisaldavad tabletid ja seejärel kollased platseebotabletid.
Menstruatsioon algab 4 päeva vältel, mil te võtate kollaseid platseebotablette (nn menstruatsioonitaoline verejooks). Tavaliselt algab see 2…3 päeva pärast seda, kui olete võtnud viimase valge, toimeainet sisaldava tableti ega pruugi lõppeda enne seda, kui alustate järgmise blistriga.
Alustage järgmise blistriga kohe pärast seda, kui olete võtnud viimase kollase platseebotableti, ka juhul, kui menstruatsioon ei ole selleks ajaks lõppenud. See tähendab, et te alustate järgmise blistriga alati ühel ja samal nädalapäeval ja et teil on menstruatsioon iga kuu enam-vähem samadel päevadel. Mõnel naisel ei teki iga kuu kollaste platseebotablettide võtmise ajal menstruatsiooni. Kui te olete võtnud Zoely’t iga päev ülaltoodud juhiste kohaselt, siis on rasedus ebatõenäoline (vt ka lõik 3 „Kui üks või mitu menstruatsiooni jääb vahele“).

Zoely esimese pakendiga alustamine

Kui te ei kasutanud eelmisel kuul hormoone sisaldavat rasestumisvastast vahendit
Alustage Zoely võtmist menstruatsioonitsükli esimesel päeval (st esimesel menstruatsioonipäeval). Kui alustate Zoely võtmist esimesel menstruatsioonipäeval, olete kohe rasestumise vastu kaitstud. Täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid ei ole vaja kasutada.

Üleminek mõnelt teiselt kombineeritud hormonaalselt rasestumisvastaselt meetodilt (kombineeritud pill, tuperõngas või transdermaalne plaaster)
Te võite alustada Zoely võtmist järgmisel eelistatult päeval pärast seda, kui te olete blistrist võtnud oma senise rasestumisvastase preparaadi viimase aktiivse tableti (viimase toimeainet sisaldava tableti) (see tähendab, et tabletivaba periood jääb vahele). Kui teie praegune rasestumisvastase preparaadi blister sisaldab ka ilma toimeaineta tablette (platseebotablette), siis võite te alustada Zoely kasutamist järgmisel päeval pärast viimase **toimeainet sisaldava** tableti võtmist (kui te ei ole kindel, milline see

tablett on, siis küsige oma arstilt või apteekrilt). Te võite Zoely kasutamist alustada ka hiljem, aga mitte hiljem kui järgmisel päeval pärast oma senise ravimi tabletivaba perioodi lõppu (või viimase toimeaineta tableti võtmist). Kui lähete üle tuperõnga või transdermaalse plaastri kasutamiselt, siis on kõige parem alustada Zoely võtmist päeval, kui te eemaldate tuperõnga või plaastri. Te võite Zoely kasutamist alustada kõige hiljem päeval, mil te oleksite pidanud paigaldama uue tuperõnga või plaastri.
Ülaltoodud juhiste järgimisel ei ole vaja mõnda täiendavat rasestumisvastast meetodit kasutada. Kui kahtlete rasestumisvastases kaitses, pöörduge oma arsti poole.

Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt rasestumisvastaselt pillilt (minipill)
Ainult progestageeni sisaldavalt rasestumisvastaselt pillilt võite üle minna suvalisel päeval ja alustada järgmisel päeval Zoely võtmist, kuid Zoely võtmise esimesel 7 päeval tuleb kasutada barjäärimeetodit (nt kondoomi).

Üleminek ainult progestageeni sisaldavatelt süstidelt, implantaadilt või hormooni sisaldavalt emakasiseselt süsteemilt (IUS)
Alustage Zoely võtmist, kui on aeg järgmise süsti tegemiseks või implantaadi või emakasisese süsteemi eemaldamiseks. Zoely võtmise esimesel 7 päeval tuleb kasutada barjäärimeetodit.

Pärast sünnitust
Zoely kasutamist võib alustada 21. ja 28. sünnitusjärgse päeva vahel. Kui te alustate pärast 28. sünnitusjärgset päeva, siis tuleb Zoely võtmise esimese 7 päeva vältel kasutada barjäärimeetodit (nt kondoomi). Kui te olete pärast sünnitust ja enne Zoely võtmise alustamist olnud vahekorras, peate veenduma enne kasutamise alustamist, et te ei ole rase või ootama kuni järgmise menstruatsioonini. Kui toidate rinnaga ja soovite sünnitusjärgselt alustada Zoely võtmist, vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“.
Kui te ei ole kindel, millal alustada, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pärast raseduse katkemist või aborti
Järgige oma arsti nõuandeid.

Kui te võtate Zoely’t rohkem, kui ette nähtud
Ettenähtust suurema arvu Zoely tablettide võtmisel ei ole tõsist kahju täheldatud. Kui te võtate korraga mitu tabletti, siis võivad tekkida iiveldus, oksendamine või tupekaudne verejooks. Kui olete võtnud liiga palju Zoely tablette või avastate, et laps on võtnud Zoely’t, siis küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Kui te unustate Zoely’t võtta
Alljärgnevad juhised kehtivad ainult **valgete, toimeainet sisaldavate** tablettide kohta.

- Kui te hilinesite tableti võtmisega **vähem kui 24 tundi**, siis on tablettide rasestumisvastane toime säilinud. Võtke järgmine tablett niipea kui võimalik ja jätkake tablettide võtmist tavalisel ajal.
- Kui te hilinesite tableti võtmisega **24 tundi või rohkem**, siis võib tablettide rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Mida rohkem tablette on vahele jäänud, seda suurem on teie rasestumise võimalus. Eriti suur oht rasestumiseks on juhul, kui **valged,** toimeainet sisaldavad tabletid jäävad vahele blistri alguses või lõpus. Sellisel juhul tuleb järgida allpool toodud juhiseid.

Valge, toimeainet sisaldava tableti võtmine päevadel 1…7 (vt pilti ja skeemi)
Võtke viimane valge, toimeainet sisaldav võtmata jäänud tablett niipea kui võimalik (isegi kui see tähendab, et peate võtma kaks tabletti korraga) ja seejärel jätkake tablettide võtmist tavalisel ajal. Kasutage siiski täiendava rasestumisvastase meetodina barjäärimeetodit (näiteks kondoomi), kuni olete võtnud tablette korrektselt 7 päeva järjest.
Kui te olite vahelejäänud tabletile vaatamata eelnenud nädalal vahekorras, siis võite te olla rase või rasestuda. Sel juhul võtke kohe ühendust oma arstiga.

Valge, toimeainet sisaldava tableti võtmine päevadel 8…17 (vt pilti ja skeemi)
Võtke viimane toimeainet sisaldav võtmata jäänud valge tablett niipea, kui see teile meenub (isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist) ja seejärel jätkake tablettide võtmist tavalisel ajal. Kui olete võtnud tablette korrektselt 7 päeva, enne kui unustasite tableti võtmata, siis rasestumisvastane toime ei ole nõrgenenud ja täiendavat rasestumisvastast meetodit ei ole vaja kasutada. Kui vahele on jäänud rohkem kui 1 tablett, kasutage siiski täiendava rasestumisvastase meetodina barjäärimeetodit, näiteks kondoomi, kuni olete võtnud tablette korrektselt 7 päeva järjest.

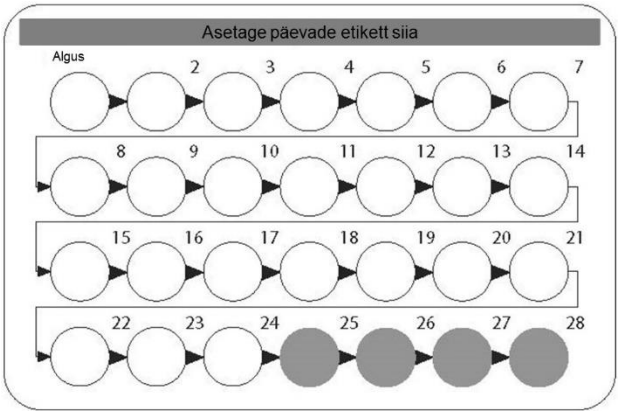
Valge, toimeainet sisaldava tableti võtmine päevadel 18…24 (vt pilti ja skeemi)
Teie rasestumise oht on väga suur, kui valged, toimeainet sisaldavad tabletid jäävad vahele kollaste platseebotablettide võtmisele lähedasel ajal. Suurenenud rasestumisriski saab vältida tablettide võtmise skeemi muutmisega.

Selleks on järgmised kaks võimalust. Teil ei ole vaja kasutada lisaabinõusid, kui olete enne tableti unustamist võtnud tablette korrektselt 7 päeva. Kuid kui see ei ole nii, siis järgige ühte kahest järgmisest soovitusest ning kasutage täiendava rasestumisvastase meetodina barjäärimeetodit (näiteks kondoomi), kuni olete võtnud tablette korrektselt 7 päeva järjest.
1. võimalus
Võtke viimane valge, toimeainet sisaldav võtmata jäänud tablett niipea kui võimalik (isegi kui see tähendab, et peate võtma kaks tabletti korraga) ja seejärel jätkake tablettide võtmist tavalisel ajal. Alustage järgmise blistriga kohe, kui valged, toimeainet sisaldavad tabletid praegusest blistrist on otsa lõppenud, **jätke vahele kollased platseebotabletid**. Teil ei pruugi tekkida järgmist menstruatsiooni enne, kui olete lõpetanud kollased platseebotabletid uuest blistrist, aga valgete, toimeainet sisaldavate tablettide võtmise ajal võib esineda määrivat vereeritust või vaheveritsust.
2. võimalus
Lõpetage valgete, toimeainet sisaldavate tablettide võtmine ja hakake võtma kollaseid platseebotablette. Võtke neid maksimaalselt 3 päeva, nii et platseebotablettide ja võtmata jäänud valgete toimeainet sisaldavate tablettide koguarv ei ole suurem kui 4. Pärast kollaste platseebotablettide võtmise lõpetamist alustage järgmise blistriga.

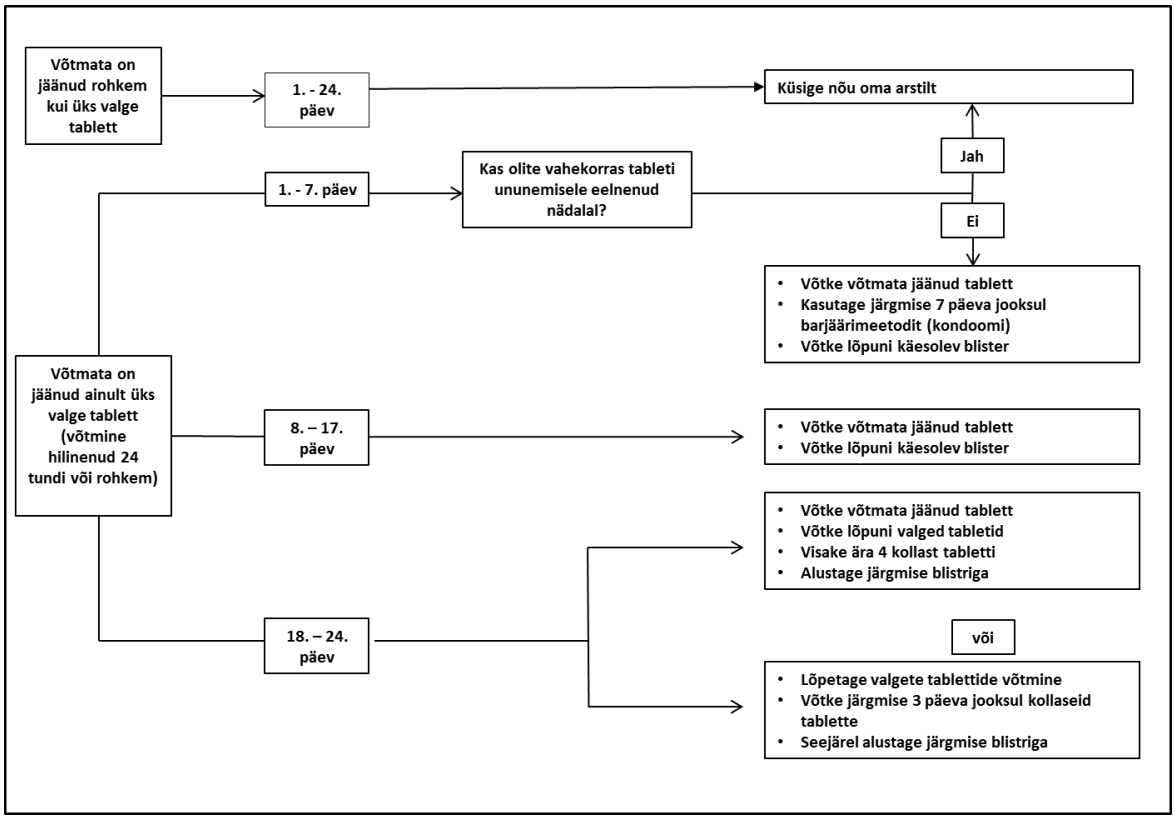
Kui te ei tea, mitu valget, toimeainet sisaldavat tabletti on võtmata jäänud, siis järgige esimest võimalust, kasutage järgmise seitsme päeva vältel täiendava rasestumisvastase meetodina barjäärimeetodit, näiteks kondoomi, kuni olete võtnud tablette korrektselt 7 päeva järjest ja pöörduge oma arsti poole (sest teie rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla täielik).
Kui te olete unustanud valgeid, toimeainet sisaldavaid tablette võtta ja samast blistrist kollaste platseebotablettide võtmise ajal ei teki oodatavat menstruatsiooni, siis võite te olla rase. Enne järgmise blistriga alustamist peate pöörduma oma arsti poole.

<u>Järgmine soovitus kohaldub ainult võtmata jäänud kollastele platseebotablettidele</u>
Viimased 4 kollast tabletti blistri neljandas reas on platseebotabletid, mis ei sisalda toimeaineid. Kui te unustate võtta mõne neist tablettidest, siis ei ole Zoely rasestumisvastane kaitse nõrgenenud. Visake vahelejäänud kollased tabletid minema ja jätkake järgmisest blistrist tablettide võtmist tavalisel ajal.

<u>Pilt</u>



Skeem: kui toimeainet sisaldavate valgete tablettide võtmisega on hilinetud 24 tundi või rohkem



Kui te oksendate või kui teil on tõsine kõhulahtisus
Kui te oksendate 3…4 tunni vältel pärast valge, toimeainet sisaldava tableti võtmist, või kui teil on tõsine kõhulahtisus, siis ei pruugi Zoely tabletis olevad toimeained täielikult imenduda. Selle olukorra puhul tuleb järgida samu soovitusi nagu ühe vahelejäänud valge, toimeainet sisaldava tableti korral. Pärast oksendamist või kõhulahtisust peate võtma varublistrist veel ühe valge, toimeainet sisaldava tableti nii kiiresti kui võimalik. Kui võimalik, võtke see *24 tunni jooksul* pärast rasestumisvastase pilli tavapärast võtmise aega. Võtke järgmine tablett tavapärasel ajal. Kui see pole võimalik või kui on möödunud 24 tundi või rohkem, tuleb järgida lõigu „Kui te unustate Zoely't võtta" soovitusi. Tõsise kõhulahtisuse korral pidage nõu oma arstiga.
Kollased tabletid on platseebotabletid, mis ei sisalda toimeaineid. Kui te oksendate või kui teil on tõsine kõhulahtisus 3…4 tunni vältel pärast kollase platseebotableti võtmist, siis on Zoely rasestumisvastane kaitse säilinud.

Kui te soovite menstruatsiooni algust edasi lükata
Ehkki see ei ole soovitatav, võite menstruatsiooni algust edasi lükata, jättes neljandas reas olevad kollased platseebotabletid võtmata ja alustades kohe uue Zoely blistriga. Teise blistri kasutamise ajal võib esineda kerget või menstruatsioonilaadset veritsust. Kui te soovite, et menstruatsioon algaks teise blistri kasutamise ajal, lõpetage valgete, toimeainet sisaldavate tablettide võtmine ja hakake võtma kollaseid platseebotablette. Lõpetage see teine blister, võttes sealt 4 kollaste platseebotabletti, seejärel alustage järgmise (kolmanda) blistriga. **Kui te ei ole kindel, mida teha, pidage nõu arsti või apteekriga.**

Kui te soovite menstruatsiooni alguse päeva muuta
Kui te võtate tablette nii, nagu ette nähtud, siis algab teil menstruatsioon platseebotablettide võtmise päevadel. Kui te peate menstruatsiooni alguse päeva muutma, vähendage platseebopäevade arvu, kui te võtate kollaseid platseebotablette,aga ärge kunagi seda pikendage (4 on maksimum). Näiteks, kui teie kollaste platseebotablettide võtmise periood algab reedel ja soovite seda muuta teisipäevaks (3 päeva varasemaks), peate te alustama järgmise blistriga lihtsalt 3 päeva varem kui tavaliselt. Teil ei pruugi kollaste platseebotablettide võtmise lühendatud perioodil menstruatsiooni tekkida. Järgmise

blistri valgete, toimeainet sisaldavate tablettide võtmise päevadel võib teil esineda mõningast määrivat vereeritust (veretilgad või plekid) või vaheveritsust.
Kui te ei ole kindel, mida teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil tekib ootamatu vereeritus
Kõigi kombineeritud rasestumisvastaste pillide kasutamisel võib esimestel kuudel esineda menstruatsioonidevahelisel perioodil ebaregulaarset vereeritust tupest (määriv vereeritus või vaheveritsus). Te võite vajada hügieenisidemeid, aga sellest hoolimata jätkake tablettide võtmist ettenähtud korras. Ebaregulaarsed veritsused lõpevad tavaliselt pärast seda, kui teie organism on rasestumisvastase preparaadiga kohanenud (tavaliselt võtab see umbes 3 kuud). Kui veritsused jätkuvad, on väga vererohked või algavad pärast vahepealset kadumist uuesti, siis pidage nõu oma arstiga.

Kui üks või mitu menstruatsiooni jääb vahele
Zoely'ga läbi viidud kliinilised uuringud on näidanud, et mõnikord võib pärast tablettide võtmise 24. päeva tekkiv tavapärane menstruatsioon vahele jääda.
- Kui te olete kõik tabletid õigesti sisse võtnud ja teil ei ole esinenud oksendamist või tõsist kõhulahtisust, siis on rasedus ebatõenäoline. Jätkake Zoely võtmist nagu tavaliselt. Vt ka lõik 3 "Kui te oksendate või kui teil on tõsine kõhulahtisus" ja lõik 2 „Muud ravimid ja Zoely".
- Kui te **ei ole** kõiki tablette õigesti võtnud või kui teil jääb vahele kaks järjestikust menstruatsiooni, siis te võite olla rase. Võtke kohe ühendust oma arstiga. Ärge alustage järgmise Zoely blistri võtmist enne, kui teie arst on kontrollinud, kas te olete rase või mitte.

Kui te lõpetate Zoely võtmise
Te võite Zoely võtmise igal ajal lõpetada. Kui te ei soovi rasestuda, siis küsige oma arstilt kõigepealt nõu teiste rasestumisvastaste meetodite kohta.
Kui te lõpetate Zoely võtmise põhjusel, et soovite rasestuda, siis on eelistatav ära oodata järgmine loomulik menstruatsioon, enne kui püüate rasestuda. See aitab täpsemalt kindlaks määrata lapse oodatava sündimise aja.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, eriti juhul, kui see on tõsine või püsiv, või kui terviseseisundi muutused võivad teie arvates olla seotud Zoely kasutamisega, pidage palun nõu oma arstiga.
Kõigil kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutavatel naistel on kõrgem risk verehüüvete tekkeks veenides (venoosne trombemboolia, VTE) või arterites (arteriaalne trombemboolia, ATE). Kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamisega kaasnevate erinevate riskide kohta vaadake täpsemat teavet lõigust 2 „Mida on vaja teada enne Zoely kasutamist".

Zoely kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):
- akne
- menstruatsioonitsükli muutused (näiteks menstruatsiooni puudumine, ebaregulaarsed menstruatsioonid)

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):
- vähenenud seksuaalhuvi, depressioon/meeleolu langus, meeleolu muutused
- peavalu või migreen
- iiveldus

- rohke vereeritusega menstruatsioonid, rindade valulikkus, valu vaagnapiirkonnas
- kehakaalu suurenemine

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):
- söögiisu suurenemine, vedelikupeetus (turse)
- kuumad hood
- kõhu paisumine
- suurenenud higistamine, juuste väljalangemine, nahasügelus, naha kuivus, naha rasvasus
- raskustunne jäsemetes
- regulaarsed vähese vereeritusega menstruatsioonid, rindade suurenemine, tihke tükk rinnas, piima eritumine rinnanäärmest, kui naine ei ole rase, premenstruaalne sündroom, valulik vahekord, tupe või häbeme kuivus, emaka spasm
- kergesti ärrituvus
- maksaensüümide sisalduse suurenemine

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):
- kahjulikud verehüübed veenis või arteris, näiteks:
  - sääres või jalas (see on süvaveeni tromboos)
  - kopsus (see on kopsuemboolia)
  - südameinfarkt
  - insult
  - miniinsult või ajutised insulditaolised sümptomid, mida nimetatakse transitoorseks isheemiliseks atakiks
  - verehüübed maksas, kõhus/sooles, neerudes või silmas

Verehüübe tekke võimalus võib olla suurem, kui teil on mõned muud seisundid, mis seda riski suurendavad. (Vt täpsemat teavet verehüüvete tekkeriski suurendavate seisundite ja verehüübe sümptomite kohta lõigus 2).
- söögiisu vähenemine
- suurenenud seksuaalhuvi
- tähelepanuhäire
- silma kuivus, kontaktläätsede talumatus
- suukuivus
- kuldpruunid pigmentlaigud (enamasti näol), liigne karvakasv
- lõhna eritumine tupest, ebamugavustunne tupes või häbemes
- näljatunne
- sapipõie haigus

Zoely kasutajatel on teatatud allergilise (ülitundlikkuse) reaktsiooni tekkest, kuid olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik esinemissagedust hinnata.

Täiendav teave võimalike muutuste kohta menstruatsioonides (näiteks menstruatsioonide puudumine või ebaregulaarsed menstruatsioonid) Zoely kasutamisel on toodud lõik 3 „Millal ja kuidas alustada tablettide võtmist“, „Kui teil tekib ootamatu vereeritus“ ja „Kui üks või mitu menstruatsiooni jääb vahele“.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zoely’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Kombineeritud pille (sh Zoely tabletid), mida enam ei vajata, ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu. Tabletis sisalduvad hormonaalsed toimeained võivad olla veekeskkonda sattudes kahjuliku toimega. Tabletid tuleb viia tagasi apteeki või hävitada mõnel muul ohutul viisil vastavalt kohalikele seadustele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zoely sisaldab

- Toimeained on: nomegestroolatsetaat ja östradiool
  Valged, toimeainet sisaldavad õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad: Iga tablett sisaldab 2,5 mg nomegestroolatsetaati ja 1,5 mg östradiooli (hemihüdraadina).
  kollased õhukese polümeerikattega platseebotabletid: Tablett ei sisalda toimeaineid.
- Teised koostisosad on:
  Tableti sisu (valged, toimeainet sisaldavad õhukese polümeerikattega tabletid ja kollased õhukese polümeerikattega platseebotabletid):
  Laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Zoely sisaldab laktoosi“), mikrokristalliline tselluloos (E460), krospovidoon (E1201), talk (E553b), magneesiumstearaat (E572), kolloidne veevaba ränidioksiid.
  Tableti kate (valged, toimeainet sisaldavad õhukese polümeerikattega tabletid):
  polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 ja talk (E553b).
  Tableti kate (kollased õhukese polümeerikattega platseebotabletid):
  Polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk (E553b), kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

Kuidas Zoely välja näeb ja pakendi sisu

Toimeainet sisaldavad õhukese polümeerikattega tabletid on valged ja ümarad. Tableti mõlemal küljel on kood „ne“.
Õhukese polümeerikattega platseebotabletid on kollased ja ümarad. Tableti mõlemal küljel on kood „p“.
Zoely on saadaval väliskarpi pakitud blistrina, mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti (24 valget, toimeainet sisaldavat õhukese polümeerikattega tabletti ja 4 kollast õhukese polümeerikattega platseebotabletti). Pakendi suurused: 28, 84, 168 ja 364 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holland

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Nomegestroolatsetaat (NOMAC) ja kloormadinoonatsetaat (CMA) on mõlemad progestiini derivaadid, millel on antigonadotroopne toime. Lisaks on mõlemal progestiinil antiöstrogeenne, kuid ka antiandrogeenne toime. On tõendatud, et nende antiandrogeenne toime oli 30% (CMA) ja 90% (NOMAC) võrreldes antiandrogeenseks võrdlusprogestiiniks määratud tsüproteroonatsetaadiga (CPA), mille antiandrogeenne toime androgeenravi saanud kastreeritud rottidel oli 100% (Kuhl 2005).

Nomegestroolatsetaadi ja kloormadinoonatsetaadi heakskiidetud näidustused monoteraapia või kombinatsioonravi korral östradiooli või etünüülöstradiooliga erinevad eri tugevuste poolest ning riigiti. Üldiselt on need näidustatud günekoloogiliste ja menstruatsioonihäirete korral, hormoonasendusraviks ning väiksemates annustes hormonaalseks kontratseptsiooniks.

Meningioom on harvaesinev ajukelmetest lähtuv ajukasvaja. Kuigi enamik meningioome on healoomulised kasvajad, võib nende intrakraniaalne asukoht põhjustada raskeid ja potentsiaalselt surmavaid tüsistusi. Meningioom tekib naistel ligikaudu kaks korda suurema tõenäosusega kui meestel, mis viitab suguhormoonide rollile patofüsioloogias.

Nomegestroolatsetaadi kasutamisega seotud meningioomi risk on teada alates 2018. aastast. Seda riski arutati seejärel perioodilise ohutusaruande hindamisel (PSUSA/00002181/201801), mis hõlmas nomegestrooli sisaldavaid monoteraapiaravimeid, ja lisati ravimiteabesse. Vahepeal avaldasid mõned väljaanded üksikjuhtuuringud meningioomi regressioonist pärast nomegestroolravi lõpetamist. See viitab ravimi hormoonaalsele/progestiini toimele nende kasvajate kasvus. Lisaks arutati riski östradiooli ja nomegestrooli kombinatsiooni perioodilise ohutusaruande hindamisel (PSUSA/00002182/201801), mille tulemusena muudeti ravimiteavet, soovitades hoolikalt jälgida meningioome, kui kombinatsiooni kasutatakse hormoonasendusraviks. Zoely ravimiteavet muudeti, et kajastada seda riski.

Kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimitega seoses täheldati Prantsusmaal 2019. aastal meningioomijuhtude arvu suurenemist. Seetõttu võeti riigi tasandil täiendavaid riski minimeerimise meetmeid, sh muudeti kõigi 5 ja 10 mg kloormadinooni sisaldavate ravimite ravimiteavet, et kajastada meningioomiriski.

Prantsusmaa kontsern EPI-PHARE tegi kaks farmakoepidemioloogilist uuringut kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadi ja meningioomiriski seose täiendavaks selgitamiseks (Nguyen jt, 2021), tuginedes SNDSi (*Système national des données de santé* – Prantsusmaa riiklik terviseandmete süsteem) andmetele. Tulemused viitasid suurenenud meningioomiriskile, mis sõltus nomegestroolatsetaadi või kloormadinoonatsetaadiga toimuva ravi annusest ja kestusest.

Seetõttu algatas Prantsusmaa riiklik pädev asutus (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM) 22. septembril 2021 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud küsimuste mõju nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite ja kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 7. juulil 2022 vastu soovituse, mida inimravimite komitee arutas seejärel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadi efektiivsust heakskiidetud näidustustel, sh kombinatsioonis etünüülöstradiooli või östradiooliga, on hinnatud müügiloa andmise ajal tsentraliseeritud ja riiklikes müügiloa taotluse menetlustes ning seda peetakse tõendatuks.

Kaks hiljutist kohortuuringut, mille tegid Nguyen jt (2021), et hinnata CMA või NOMACi pikaajalise kasutamise tegelikku mõju naiste meningioomiriskile, täiendavad praegusi teadmisi selgelt määratletud, struktureeritud ja pikaajaliste andmetega, mis põhinevad SNDSi (*Système National des Données de Santé*) halduslikel terviseandmetel, mis hõlmavad ligikaudu 99% Prantsusmaa elanikkonnast. Tulemused tõendasid suuremat intrakraniaalse meningioomi riski pärast kokkupuudet CMA või NOMACi suure kumulatiivse annusega ning kokkupuute pikema kestuse korral, kusjuures risk võis väheneda pärast CMA või NOMACiga ravi lõpetamist. Seose tugevus, tugevad annusest sõltuvad toimed ning riski vähenemine, mida täheldati vähemalt ühe aasta möödumisel ravi lõpetamisest, toetavad CMA/NOMACiga kokkupuute ja suurenenud meningioomiriski seost.

Turustamisjärgsete juhtude analüüs osutab ka suurenenud meningioomiriskile suure annusega ravimite (CMA 5…10 mg ja NOMAC 3,75…5 mg) pikaajalisel kasutamisel eri näidustustel. CMA korral on enamik teatatud juhtudest seotud ravimi kasutamisega endometrioosi näidustusel. NOMACi korral on suurim teatatud juhtude arv seotud ettenähtust erineva kasutamisega (rasestumisvastase vahendina ja endometrioosi korral), millele järgneb ravi emaka leiomüoomi ja raske menstruaalverejooksu näidustusel.

Lisaks leiti andmebaasi EudraVigilance analüüsi alusel CMA või NOMACit sisaldavate ravimitega seoses teatatud meningioomijuhtudega 359 CMAd sisaldavate ravimite ja 461 NOMACit sisaldavate ravimitega seotud juhtumiteadet. Peaaegu kõik olid seotud naistega; enamik neist oli vanuses 40–60 aastat. Juhtumiteated pärinesid peamiselt Prantsusmaalt ja nende arv suurenes järsult 2019. aastal. Väikses annuses NOMACit sisaldavate kombinatsioonravimite (nt Zoely) kohta saadi ainult mõni juhtumiteade.

Väikses annuses CMAd (1–2 mg) või väikses annuses NOMACit (2,5 mg) sisaldavad ravimid

Meningioomirisk CMA või NOMACi kasutamisel on varem tuvastatud ja see kajastub praegu ravimiteabes järgmiselt.

- Väikses annuses CMAd sisaldavad monoteraapiaravimid: vastunäidustus meningioomiga või meningioomianamneesiga patsientidele.
- Väikses annuses NOMACit sisaldavad kombinatsioonravimid: vastunäidustus meningioomiga või meningioomianamneesiga patsientidele ja hoiatus meningioomiriski kohta.

Kuigi läbivaatamise osana ei tuvastatud suuremat riski konkreetselt seoses väikseannuseliste ravimite kasutamisega, märgitakse, et on olukordi, kus patsiendid võivad väikseannuseliste ravimitega kokku puutuda kaua, mistõttu käsitatakse väikseannuseliste ravimitega seotud meningioomiriski võimaliku olulise riskina. Et risk suureneb koos kumulatiivse annuse suurenemisega, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et väikses annuses CMAd (1…2 mg) või NOMACit (2,5 mg) sisaldavate ravimite ravimiteabes peab kajastuma hoiatus selle riski kohta ning nende ravimite kasutamine peab olema vastunäidustatud meningioomi või meningioomianamneesiga patsientidele. Tuleb märkida, et mõne ravimi korral (nt Zoely) olid vastunäidustus ja hoiatus meningioomiriski kohta juba lisatud ravimiteabesse, kuid ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas teha varem kokkulepitud sõnastusse täiendavaid muudatusi, et see kajastaks praegusi teadmisi ja oleks klassiga kooskõlas. Lisaks tuleb meningioomijuhtumite

korral CMAd või NOMACit väikses annuses sisaldavate ravimite korral rakendada suunatud järelkontrolliküsimustikku (kui seda ei ole veel tehtud), et tagada kvaliteetsed teated ja hõlbustada tulevikus põhjusliku seose hindamist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leppis kokku selle suunatud järelkontrolliküsimustiku põhielemendid.

Suures annuses CMAd (5–10 mg) või suures annuses NOMACit (3,75–5 mg) sisaldavad ravimid

Kuigi meningioomist on CMAd sisaldavate ravimitega seoses teatatud ainult harviksündmusena, peetakse põhjuslikku seost meningioomi ja suures annuses CMAd või NOMACit sisaldavate ravimite vahel tõendatuks. Seetõttu ollakse seisukohal, et kasulikkuse ja riski suhe suuri annuseid sisaldavate ravimitega ravi korral peab piirduma olukordadega, kus muid sekkumisi peetakse ebasobivaks, ning ravi peab piirduma väikseima efektiivse annuse ja lühima kestusega. Lisaks tuleb ravimiteabesse lisada vastunäidustus meningioomi või meningioomianamneesiga patsientidele ning hoiatus, et meningioomi sümptomeid tuleb jälgida ning ravi lõpetada tuleb lõpetada, kui patsiendil diagnoositakse meningioom. Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteabesse tuleb lisada Nguyen jt tehtud kahe epidemioloogilise uuringu tulemuste teave.

Käesoleva läbivaatamise ajal arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajadust soovitada teha patsientidele enne ravi alustamist CMA või NOMACiga ning regulaarselt ravi ajal MRT-uuringuid. Arvestades siiski MRT-uuringute koormust üksikpatsientidele ja väga suurt uuringute arvu, mis tuleb teha meningioomi üksikjuhu diagnoosimiseks asümptomaatilisel patsiendil, sest esmahaigestumus meningioomi on CMA/NOMACi kasutamisel väike, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee seda meedet ebaproportsionaalseks.

Arvestades Nguyen jt uuringute tulemusi, tuleb tervishoiutöötajatele saata meeldetuletus vahetult tervishoiutöötajatele suunatud teatise kaudu kõigi ravimite meningioomiriski hoiatuse ja vastunäidustuse kohta ning uute piirangute kohta CMAd või NOMACit sisaldavate ravimite kasutamisel. Iga liikmesriigi müügiloa hoidjad peavad tervishoiutöötajate teatist levitama. See teave tuleb edastada endokrinoloogidele, günekoloogidele, üldarstidele, erialaühendustele ja muudele asjakohastele sihtrühmadele, kes tuleb riiklikul tasandil täpsemalt määratleda.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka täiendavate ravimiohutuse järelevalvetoimingute vajadust, et hinnata kavandatud riskiminimeerimismeetmete tõhusust, ning oli arvamusel, et kõik müügiloa hoidjad peavad analüüsima ravimite väljakirjutamise tavasid ja ravimite väljakirjutajate teadlikkust ning hindama uute riskiminimeerimismeetmete tõhusust asjaomaste toimeainete tulevastes perioodilistes ohutusaruannetes.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust kõigi kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite ja nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite korral.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi olemasolevad andmed meningioomiriski kohta kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite kasutamisel ainuravimina või kombinatsioonis, eelkõige epidemioloogilised uuringud, sh Prantsusmaa tervisekindlustusameti (CNAM) uuringud, samuti turustamisjärgsed üksikjuhtuuringud ja müügiloa hoidjate esitatud andmed.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas andmete põhjal, et kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite kasutamisest põhjustatud meningioomi

absoluutne risk on endiselt väike. Risk suureneb siiski kloormadinooni või nomegestroolatsetaadi kumulatiivsete annuste suurenemisel ja ravi kestuse pikenemisel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et meningioomi risk võib pärast ravi lõpetamist väheneda.

- Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravi kloormadinoonatsetaadi (5…10 mg) või nomegestroolatsetaadi (3,75…5 mg) suuri annuseid sisaldavate ravimitega peab piirduma olukordadega, kus alternatiivseid ravivõimalusi või sekkumisi peetakse ebasobivaks. Ravi peab piirduma väikseima efektiivse annuse ja lühima kestusega. Lisaks soovitas komitee, et need suureannuselised ravimid on vastunäidustatud meningioomiga või meningioomianamneesiga patsientidele.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et kuigi konkreetselt ei tuvastatud suuremat meningioomiriski pärast väikses annuses kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite ainuravimina või kombinatsioonis kasutamist, tuleb märkida, et on olukordi, kus patsiendid võivad väikseannuseliste ravimitega kaua kokku puutuda. Arvestades, et risk suureneb koos kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadi kumulatiivsete annuste suurenemisega, soovitas komitee, et kloormadinoonatsetaati (1…2 mg) või nomegestroolatsetaati (2,5 mg) väikses annuses sisaldavad ravimid peavad samuti olema vastunäidustatud meningioomi või meningioomianamneesiga patsientidele.
- Komitee soovitas täiendavalt ajakohastada kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite ja nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite ravimiteavet, et kajastada praegusi teadmisi meningioomiriski kohta.
- Komitee soovitas, et kõik müügiloa hoidjad peaksid vastavate toimeainete järgmistes perioodilistes ohutusaruannetes hindama uute riskiminimeerimismeetmete efektiivsust.

Eespool esitatut arvestades järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite ja nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Tervishoiutöötajatele teatatakse eelnimetatud soovitused tervishoiutöötajate teatisega.

Seega soovitab komitee muuta kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite ja nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovituse põhjustega.

Seega leiab inimravimite komitee, et nomegestrooli sisaldavate ravimite ja kloormadinooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse ja tingimustesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta nomegestrooli ja kloormadinooni sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.