

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke witte werkzame tablet bevat 2,5 mg nomegestrolacetaat en 1,5 mg oestradiol (als hemihydraat).
Elke gele placebotablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke witte werkzame tablet bevat 57,7 mg lactosemonohydraat.

Elke gele placebotablet bevat 61,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

De werkzame tablet is wit, rond en aan beide zijden gecodeerd met 'ne'.

De placebotablet is geel, rond en aan beide zijden gecodeerd met 'p'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Zoely voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), en hoe het risico op VTE met Zoely zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Er dient dagelijks één tablet te worden ingenomen gedurende 28 opeenvolgende dagen. Elke verpakking begint met 24 witte werkzame tabletten, gevolgd door 4 gele placebotabletten. Er wordt met een volgende verpakking begonnen direct nadat de voorgaande verpakking is opgebruikt, zonder de dagelijkse tabletinname te onderbreken en ongeacht of er een onttrekkingsbloeding is opgetreden of niet. Een onttrekkingsbloeding begint meestal op de tweede tot derde dag na inname van de laatste witte tablet. Het kan voorkomen dat de onttrekkingsbloeding nog niet gestopt is voordat met de volgende verpakking gestart wordt. Zie 'Cycluscontrole' in rubriek 4.4.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Hoewel er geen gegevens zijn over gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis, zal een dergelijke stoornis waarschijnlijk geen invloed hebben op de eliminatie van nomegestrolacetaat en oestradiol.

Leverfunctiestoornis

Er is geen klinisch onderzoek verricht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Omdat het metabolisme van steroïdhormonen bij patiënten met een ernstige leveraandoening verminderd kan zijn, wordt gebruik van Zoely bij deze vrouwen niet aanbevolen zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij adolescenten jonger dan 18 jaar. Er is geen relevant gebruik van Zoely bij kinderen en premenarchale adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Hoe wordt Zoely ingenomen

De tabletten dienen elke dag rond dezelfde tijd te worden ingenomen. Dit kan met of zonder voedsel, dus onafhankelijk van de maaltijd. Tabletten moeten zo nodig met wat vloeistof worden ingenomen en in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Stickers waarop de dagen van de week zijn aangegeven worden meegeleverd. De vrouw moet de sticker die begint met de dag waarop zij start met de tabletinname op de blisterverpakking plakken.

Hoe beginnen met Zoely

Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva (in de afgelopen maand)

Inname van de tabletten moet worden gestart op dag 1 van de menstruatiecycclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruatie). Wanneer dit wordt gedaan, zijn geen extra anticonceptiemaatregelen noodzakelijk.

Overschakeling van een ander CHC (gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC), vaginale ring of transdermale pleister)

De vrouw moet bij voorkeur starten met Zoely op de dag na de inname van de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met werkzame bestanddelen) van het voorgaande combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of placeboperiode van het voorgaande combinatie-OAC. Als de vrouw een vaginale ring of transdermale pleister heeft gebruikt, moet zij bij voorkeur starten met Zoely op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag dat u de volgende ring of pleister zou plaatsen.

Overschakeling van een progestageenmethode (minipil, implantaat, prikpil) of van een hormoonafgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag op elke willekeurige dag overschakelen van de minipil. Zij moet dan de daaropvolgende dag met Zoely starten. Een implantaat of IUS kan op elke willekeurige dag worden verwijderd. De vrouw moet in dat geval op de dag van verwijdering met Zoely starten. Bij overschakeling van een injectiepreparaat moet met Zoely worden gestart op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven. In al deze gevallen moet de vrouw worden geadviseerd om daarnaast nog een barrièremethode toe te passen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte werkzame tablet heeft ingenomen.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct starten met de tabletinname. Wanneer dit wordt gedaan, zijn geen extra anticonceptiemaatregelen noodzakelijk.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

De vrouw moet worden geadviseerd om 21 tot 28 dagen na de bevalling of abortus in het tweede trimester te starten met de tabletinname. Start zij later, dan moet de vrouw worden geadviseerd om daarnaast nog een barrièremethode toe te passen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte werkzame tablet heeft ingenomen. Als de vrouw echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat daadwerkelijk met het gecombineerde orale anticonceptivum begonnen wordt of moet de eerstvolgende menstruatie worden afgewacht.

Zie rubriek 4.6 voor vrouwen die borstvoeding geven.

Wat te doen na het vergeten van tabletten

Het volgende advies geldt alleen als er witte werkzame tabletten vergeten zijn.

Als de vrouw een werkzame tablet minder dan 24 uur te laat inneemt, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de daaropvolgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Als de vrouw een werkzame tablet 24 uur of meer te laat inneemt, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. In geval van vergeten tabletten kunnen de onderstaande twee basisregels als richtlijn dienen:

- De witte werkzame tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen om de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as adequaat te onderdrukken.
- Hoe meer witte werkzame tabletten vergeten zijn en hoe dichter deze bij de 4 gele placebotabletten liggen, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

Dag 1-7

De vrouw moet de laatste vergeten witte tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet zij een barrièremethode, zoals een condoom, toepassen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte tablet heeft ingenomen. Als zij in de voorgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Dag 8-17

De vrouw moet de laatste vergeten witte tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Mits de vrouw haar tabletten op de correcte manier heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet, is het niet nodig om een aanvullende anticonceptiemethode toe te passen. Echter, als zij meer dan 1 tablet vergeten heeft, moet de vrouw geadviseerd worden een aanvullende anticonceptiemethode toe te passen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte tablet heeft ingenomen.

Dag 18-24

Het risico op verminderde betrouwbaarheid is hoger vanwege het aanstaande gele placebotabletinterval. Door echter het tabletinnameschema aan te passen, kan nog worden voorkomen dat de anticonceptieve betrouwbaarheid afneemt. Door een van de twee volgende opties aan te houden is het daarom niet nodig om een aanvullende anticonceptiemethode toe te passen, op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten op de correcte manier heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet. Als dit niet het geval is, moet zij zich houden aan de eerste van deze twee opties en moet zij bovendien een aanvullende anticonceptiemethode toepassen gedurende de volgende 7 dagen.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in totdat de werkzame tabletten opgebruikt zijn. De 4 placebotabletten uit de laatste rij dienen weggegooid te worden. Er moet meteen begonnen worden met de volgende blisterverpakking. Het is onwaarschijnlijk dat de vrouw een onttrekkingsbloeding zal hebben totdat alle werkzame tabletten van de tweede verpakking opgebruikt zijn, maar in de periode dat zij de tabletten inneemt, kunnen zich spotting of doorbraakbloedingen voordoen.
2. De vrouw kan ook geadviseerd worden om te stoppen met het innemen van de werkzame tabletten van de huidige blisterverpakking. Zij moet dan placebotabletten uit de laatste rij innemen gedurende maximaal 3 dagen zodat het totale aantal placebotabletten plus vergeten witte werkzame tabletten niet meer is dan 4, om vervolgens door te gaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw is vergeten tabletten in te nemen en vervolgens geen onttrekkingsbloeding heeft in de dagen dat zij de gele placebotabletten inneemt, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Let op: als de vrouw niet zeker is over het aantal of de kleur van de vergeten tabletten en welk advies op te volgen, moet een barrièremethode toegepast worden totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte werkzame tablet heeft ingenomen.

Het volgende advies geldt alleen als er gele placebotabletten vergeten zijn:

De anticonceptieve bescherming is niet verminderd. De vergeten gele tabletten van de laatste (vierde) rij van de blisterverpakking kunnen buiten beschouwing worden gelaten. De vergeten tabletten dienen echter weggegooid te worden om te voorkomen dat de placeboperiode onbedoeld wordt verlengd.

Advies in geval van gastro-intestinale klachten

In geval van ernstige gastro-intestinale klachten (bijv. braken of diarree) kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn en dienen extra anticonceptiemaatregelen getroffen te worden. Als de vrouw binnen 3 tot 4 uur na inname van een witte tablet braakt, moet de tablet als gemist worden beschouwd en moet een nieuwe tablet zo snel mogelijk worden ingenomen. Indien mogelijk moet de nieuwe tablet binnen 24 uur na het gebruikelijke tijdstip ingenomen worden. De volgende tablet moet dan weer genomen worden op het gebruikelijke tijdstip. Als er 24 uur of meer zijn verstreken na het innemen van de laatste tablet, geldt het advies met betrekking tot vergeten tabletten in rubriek 4.2 'Wat te doen na het vergeten van tabletten'. Als de vrouw haar gebruikelijke tabletinnameschema niet wil veranderen, moet zij de extra witte tablet(ten) uit een andere verpakking nemen.

Een onttrekkingsbloeding verschuiven of uitstellen

Om een onttrekkingsbloeding uit te stellen dient de vrouw met een nieuwe blisterverpakking van Zoely door te gaan zonder de gele placebotabletten uit de huidige verpakking in te nemen. Desgewenst kan de tabletinname worden verlengd tot de laatste witte werkzame tablet in de tweede verpakking. Vervolgens wordt de reguliere inname van Zoely hervat nadat de gele placebotabletten uit de tweede verpakking zijn ingenomen. Tijdens de verlenging kunnen doorbraakbloedingen of spotting optreden.

Als de vrouw haar onttrekkingsbloeding wil verplaatsen naar een andere dag van de week dan zij gewend is met haar huidige schema, kan haar geadviseerd worden om de eerstvolgende periode dat zij de gele placebotablet inneemt met maximaal 4 dagen in te korten. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat de onttrekkingsbloeding uitblijft en dat gedurende de daaropvolgende verpakking doorbraakbloedingen en spotting zullen optreden (net als bij het uitstellen van een onttrekkingsbloeding).

4.3 Contra-indicaties

CHC's mogen niet worden gebruikt bij een van de volgende aandoeningen. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Zoely, dan moet het gebruik van dit geneesmiddel direct worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (op anticoagulantia) of voorgeschiedenis van VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie).
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, zoals geactiveerd proteïne C (APC)-resistentie (waaronder Factor V-Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie.
 - Ingrijpende chirurgie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4).
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande ATE, voorgeschiedenis van ATE (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris).
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, voorgeschiedenis van beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack [TIA]).

- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardioline-antilichamen, lupus anticoagulans).
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie door meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen;
 - ernstige hypertensie;
 - ernstige dislipoproteïnemie.
- Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bestaande levertumoren of een voorgeschiedenis hiervan (goed- of kwaadaardig).
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten).
- Meningeom of voorgeschiedenis van meningeom.
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen of risicofactoren, moet met de vrouw worden besproken of Zoely voor haar geschikt is.

Indien een van deze aandoeningen of risicofactoren verergert of voor het eerst optreedt, moet de vrouw het advies krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Zoely moet worden gestaakt. Alle onderstaande gegevens zijn gebaseerd op epidemiologische gegevens verkregen met gecombineerde hormonale anticonceptiva die ethinyloestradiol bevatten en zijn van toepassing op Zoely.

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie, vergeleken met geen gebruik.
Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten geven het laagste risico op VTE. Zoely heeft mogelijk een risico op VTE dat in hetzelfde bereik ligt als is waargenomen bij gecombineerde hormonale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten. De beslissing om een product te gebruiken anders dan een waarvan bekend is dat deze het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen na een gesprek met de vrouw om er zeker van te zijn dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is als een gecombineerd hormonaal anticonceptivum herstart wordt na een onderbreking van het gebruik van 4 weken of langer.
- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen over een periode van één jaar ongeveer 2 op de 10.000 vrouwen een VTE ontwikkelen. Bij een individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie onder).
- Uit epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die CHC met lage dosis (< 50 microgram ethinyloestradiol) gebruiken, blijkt dat van de 10.000 vrouwen er tussen 6 en 12 over de periode van één jaar een VTE zullen ontwikkelen.

- Geschat wordt dat van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met levonorgestrel gebruiken, er ongeveer 6¹ over de periode van één jaar een VTE zullen ontwikkelen.
- Het aantal VTE's per jaar bij gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis is lager dan het aantal dat verwacht wordt bij vrouwen tijdens zwangerschap of in de postpartumperiode.
- In 1-2 % van de gevallen kan VTE een fatale afloop hebben.
- In extreem zelden voorkomende gevallen is bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, zoals aderen en slagaderen in de lever, het mesenterium, de nieren of de retina.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva kan aanzienlijk verhoogd zijn bij een vrouw met extra risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel).

Zoely is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft die haar een hoger risico geven op veneuze trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet haar totale risico op VTE worden overwogen. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico neemt met hogere BMI aanzienlijk toe. Vooral belangrijk om te overwegen als er ook andere risicofactoren zijn.
Langdurige immobilisatie, ingrijpende chirurgie, elke operatie aan de benen of het bekken, neurochirurgie, of ernstig trauma NB: Tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur vliegen kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te raden om gebruik van de pil te staken (in geval van electieve chirurgie minimaal vier weken van tevoren) en niet eerder te herstarten dan twee weken na volledige remobilisatie. Een andere methode van anticonceptie moet worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling moet worden overwogen als Zoely niet van tevoren is gestopt.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. voor het 50 ^e levensjaar)	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, moet de vrouw worden verwezen naar een specialist voor advies voordat besloten wordt over gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die verband houden met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

¹ Middenpunt van bereik van 5-7 per 10.000 WY, op basis van een relatief risico voor gecombineerde hormonale anticonceptiva met levonorgestrel versus geen gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

- Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.
- Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie tijdens zwangerschap, en vooral tijdens de 6-weekse periode van het puerperium (zie rubriek 4.6 voor informatie over ‘Zwangerschap en borstvoeding’).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Als er zich symptomen aandienen, moeten vrouwen het advies krijgen om spoedeisende medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet, of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen;
- verhoogde temperatuur in het aangedane been; rode of verkleurde huid op het been.

Symptomen van longembolie kunnen zijn:

- plotseling optreden van onverklaarde kortademigheid of snel ademen;
- plotseling hoesten wat gepaard kan gaan met hemoptyse;
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of ernstige duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (zoals ‘kortademigheid’, ‘hoesten’) zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (zoals luchtweginfecties). Andere verschijnselen van vasculaire occlusie kunnen zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog optreedt, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien dat kan voortschrijden tot verlies van gezichtsvermogen. Soms kan het verlies van gezichtsvermogen bijna direct optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva in verband gebracht met een hoger risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een fatale afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum neemt toe bij een vrouw met risicofactoren (zie tabel). Zoely is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar een hoog risico geven op arteriële trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet rekening worden gehouden met haar totale risico. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar

Roken	Vrouwen moeten het advies krijgen niet te roken als ze een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen boven de 35 die blijven roken moeten sterk geadviseerd worden een andere methode van anticonceptie te gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body mass index boven 30 kg/m ²)	Het risico neemt met hogere BMI aanzienlijk toe. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. voor het 50 ^e levensjaar)	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, moet de vrouw worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat wordt besloten over gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een toename in frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (wat prodromaal voor een cerebrovasculair voorval kan zijn) kan reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die verband houden met vasculaire voorvallen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartkleplijden en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus

Symptomen van ATE

Als er zich symptomen aandienen, moet de vrouw het advies krijgen met spoed medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident:

- plotselinge gevoelloosheid of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotseling moeilijk lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of verminderde coördinatie;
- plotselinge verwardheid, problemen met spreken of begrijpen;
- plotseling moeilijk zien met één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder toevallen.

Tijdelijke symptomen doen vermoeden dat het voorval een transient ischaemic attack (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of 'vol' gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, gevoel van indigestie of verstikking;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Tumoren

- Sommige epidemiologische studies hebben een verhoogd risico op baarmoederhalskanker aangetoond bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva (combinatie-OAC's) langdurig gebruikt hebben (> 5 jaar). Het is echter nog onzeker in hoeverre deze bevinding kan worden toegeschreven aan het verstorend effect van seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV). Er zijn geen epidemiologische gegevens over het risico van baarmoederhalskanker bij gebruiksters van Zoely.
- Met het gebruik van de hoger gedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva (50 microgram ethinyloestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumkanker verminderd. Of dit tevens geldt voor gecombineerde orale anticonceptiva die 17 β -oestradiol bevatten, moet nog bevestigd worden.
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft aangetoond dat bij vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC) gebruiken, een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat bij hen borstkanker gediagnosticeerd wordt. Dit bovenmatige risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na staking van het gebruik van het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal diagnoses van borstkanker bij actuele en recente gebruiksters van een combinatie-OAC klein ten opzichte van het algehele risico op borstkanker. In de regel bevinden de gevallen van borstkanker die worden gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium dan de gevallen van kanker bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt. Het waargenomen patroon van risicotoeename zou het gevolg kunnen zijn van een vroegtijdigere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, de biologische effecten van gecombineerde orale anticonceptiva of van een combinatie van beide.
- In zeldzame gevallen is bij gebruiksters van een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC) melding gemaakt van goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen van kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet daarom in de differentiaaldiagnose worden opgenomen als bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken sprake is van hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

Meningeoom

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van nomegestrolacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene jaren). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke nomegestrolacetaatbevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet. Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeoom kan afnemen na het staken van de behandeling met nomegestrolacetaat.

Hepatitis C

- Tijdens klinische studies met de hepatitis C-virus (HCV)-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

Overige aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familieanamnese voor hypertriglyceridemie kan bij gebruik van een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC) een verhoogd risico op pancreatitis bestaan.
- Hoewel bij veel vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC) gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Er is geen verband vastgesteld tussen het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva en klinische hypertensie. Indien zich echter tijdens het gebruik van een combinatie-OAC een aanhoudende, klinisch relevante hypertensie ontwikkelt, dient de arts voorzichtigheidshalve de inname van de tabletten te laten staken en de verhoogde bloeddruk te behandelen. Indien dit passend wordt geacht, mag het gebruik van het combinatie-OAC worden hervat als met een bloeddrukverlagende behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.
- Van de volgende aandoeningen is gemeld dat deze kunnen optreden of verslechteren tijdens zowel de zwangerschap als het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; de vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het gecombineerde orale anticonceptivum te staken totdat de leverwaarden genormaliseerd zijn. Staking van het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva is noodzakelijk wanneer cholestatische icterus recidiveert nadat deze klacht zich voor het eerst heeft voorgedaan tijdens de zwangerschap of eerder gebruik van geslachtshormonen.
- Hoewel gecombineerde orale anticonceptiva een effect op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie kunnen hebben, is er geen bewijs voor de noodzaak om het behandelingsregime te wijzigen bij diabetespatiënten die laaggedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten). Diabetespatiënten die een combinatie-OAC gebruiken, moeten echter met name in de eerste gebruiksmaanden onder zorgvuldige controle blijven.
- De ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en verergering van depressie zijn in verband gebracht met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden zolang zij een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken.
- Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Medisch onderzoek/consult

Voorafgaand aan het instellen of opnieuw starten van Zoely moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en een lichamelijk onderzoek moet worden verricht op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw te wijzen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, inclusief het risico van Zoely in vergelijking met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in geval van vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiters zorgvuldig te lezen en gegeven adviezen op te volgen. De frequentie en aard van onderzoek moeten worden gebaseerd op de vastgestelde praktijkrichtlijnen en worden aangepast op de individuele vrouw.

Vrouwen moeten erop worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infecties (die *acquired immunodeficiency syndrome* [aids] kunnen veroorzaken) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva kan verminderd zijn in geval van bijvoorbeeld vergeten tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale klachten tijdens de inname van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van nomegestrolacetaat en/of oestradiol verlagen (zie rubriek 4.5).

Cycluscontrole

Bij alle gecombineerde orale anticonceptiva kan zich onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloedingen) voordoen, met name tijdens de eerste gebruiksmaanden. Daarom is beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli. Het percentage vrouwen dat Zoely gebruikte en na deze aanpassingsperiode tussen de cycli bloedingen kreeg, bedroeg 15-20 %.

Als het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met niet-hormonale oorzaken en zijn passende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Curettage kan eveneens hieronder vallen.

De duur van de onttrekkingsbloeding bij vrouwen die Zoely gebruiken is gemiddeld 3-4 dagen. Bij gebruiksters van Zoely kan de onttrekkingsbloeding uitblijven hoewel zij niet zwanger zijn. In klinische studies, varieerde het uitblijven van de onttrekkingsbloeding gedurende cycli 1-12 van 18 tot 32 %. In dergelijke gevallen stond het uitblijven van de onttrekkingsbloeding niet in verband met een hogere incidentie van doorbraakbloeding/spotting in de daaropvolgende cycli. Bij 4,6 % van de vrouwen bleef de onttrekkingsbloeding uit tijdens de eerste drie gebruikscycli. Bij deze subgroep was er een hoge incidentie van uitblijven van de onttrekkingsbloeding in latere gebruikscycli, voorkomend bij 76 % tot 87 % van de vrouwen. De onttrekkingsbloeding bleef uit bij 28 % van de vrouwen tijdens ten minste een van de cycli 2, 3 en 4. Dit werd geassocieerd met een hogere incidentie van uitblijven van de onttrekkingsbloeding in latere gebruikscycli, variërend van 51 % tot 62 %.

Als de onttrekkingsbloeding uitblijft, en de vrouw Zoely heeft ingenomen volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat zij zwanger is. Als Zoely echter niet volgens de aanwijzingen is ingenomen of als er twee onttrekkingsbloedingen na elkaar uitblijven, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van Zoely wordt hervat.

Pediatrische patiënten

Het is niet bekend of de hoeveelheid oestradiol in Zoely voldoende is om een adequate oestradiolspiegel te handhaven bij adolescenten, met name voor de opbouw van botmassa (zie rubriek 5.2).

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslagen van bepaalde laboratoriumonderzoeken, waaronder biochemische lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, plasmaconcentraties van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden-/lipoproteïne fracties, en parameters van de koolhydraatstofwisseling, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

Hulpstoffen

Patiënten met erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties

Opmerking: raadpleeg de productinformatie van geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden om mogelijke interacties te identificeren.

De invloed van andere geneesmiddelen op Zoely

Interacties tussen orale anticonceptiva en enzyminducerende geneesmiddelen kunnen doorbraakbloedingen en/of anticonceptiefalen tot gevolg hebben.

Levermetabolisme: interacties kunnen voorkomen met stoffen die CYP450-enzymen induceren, dit leidt tot verlaagde concentraties geslachtshormonen en verminderde effectiviteit van gecombineerde orale anticonceptiva, waaronder Zoely. Deze stoffen komen voornamelijk voor in anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, topiramaat, fenytoïne, fenobarbital, primidon, oxcarbazepine, felbamaat); anti-infectieuze middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, griseofulvine); sint-janskruid; bosentan en hiv- of hepatitis C (HCV)proteaseremmers (bijv. ritonavir, boceprevir, telaprevir) en NNRTI's (bijv. efavirenz).

Na een aantal dagen behandeling kan enzyminductie voorkomen. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen waargenomen binnen een aantal weken. Enzyminductie kan tot ongeveer 28 dagen na het stoppen van de behandeling aanhouden.

Een barrièremethode dient ook toegepast te worden tijdens het gelijktijdig gebruik met een enzyminductor en gedurende 28 dagen daarna. In geval van langdurig gebruik van deze leverenzym-inducerende stoffen dient een andere anticonceptiemethode overwogen te worden.

Als gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen doorgaat tot na het einde van de actieve tabletten van de in gebruik zijnde blisterverpakking moet direct worden gestart met de volgende blisterverpakking zonder het gebruikelijke placebo-tabletinterval.

Gelijktijdige toediening met sterke (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bijv. fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers kan serumconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen.

Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met Zoely, maar er zijn twee studies verricht met respectievelijk rifampicine en ketoconazol en een hoger gedoseerde combinatie van nomegestrolacetaat en oestradiol (nomegestrolacetaat 3,75 mg + 1,5 mg oestradiol) bij postmenopauzale vrouwen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine vermindert de $AUC_{0-\infty}$ van nomegestrolacetaat met 95 % en verhoogt de $AUC_{0-t_{last}}$ van oestradiol met 25 %. Gelijktijdig gebruik van ketoconazol (eenmalige dosis van 200 mg) verandert het oestradiolmetabolisme niet terwijl verhogingen in de piekconcentratie (85 %) en $AUC_{0-\infty}$ (115 %) van nomegestrolacetaat werden waargenomen, die niet klinisch relevant waren. Soortgelijke conclusies worden verwacht bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

De invloed van Zoely op andere geneesmiddelen

Anticonceptiva die ethinyloestradiol bevatten kunnen de concentratie lamotrigine met ongeveer 50 % verlagen. Een vrouw die goed ingesteld is op lamotrigine moet in de gaten worden gehouden, met name bij de introductie van een gecombineerd anticonceptivum, zelfs met oestradiol.

Overige interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zoely is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Indien een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Zoely, moet de vrouw stoppen met de inname. Uit de meeste epidemiologische onderzoeken is echter gebleken dat er geen verhoogd risico bestaat op aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen van moeders die voor de zwangerschap een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinyloestradiol hadden gebruikt. Evenmin was er sprake van teratogene effecten door onbedoelde inname van gecombineerde orale anticonceptiva die ethinyloestradiol bevatten tijdens de vroege zwangerschap.

Klinische gegevens op basis van een beperkt aantal blootstellingen tijdens de zwangerschap duiden niet op een schadelijk effect van Zoely op de foetus of pasgeborene.

In dieronderzoek is met de combinatie nomegestrolacetaat/oestradiol reproductietoxiciteit waargenomen (zie preklinische veiligheidsgegevens in rubriek 5.3).

Bij het herstarten van Zoely moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op VTE tijdens de postpartumperiode (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of metabolieten ervan kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van de zuigeling.

De borstvoeding kan worden beïnvloed door gecombineerde orale anticonceptiva omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling. Daarom wordt het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt; voor vrouwen die borstvoeding willen geven moet een alternatieve anticonceptiemethode worden voorgesteld.

Vruchtbaarheid

Zoely is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap. Voor informatie over het terugkeren van fertiliteit, zie rubriek 5.1.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zoely heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Zoely is beoordeeld op basis van zes multicentrische klinische onderzoeken met een duur van maximaal één jaar. In totaal namen 3434 vrouwen in de leeftijd van 18-50 jaar deel en werden 33.828 cycli doorlopen.

De vaakst gemelde bijwerkingen in deze klinische onderzoeken waren acne (15,4%) en onttrekkingsbloeding onregelmatig (9,8%).

Een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombo-embolie, als veroorzakers van ernstige ongewenste voorvallen, is waargenomen bij het gebruik van CHC's (zie rubriek 4.4)

Tabel met bijwerkingen

In de onderstaande tabel staan mogelijk gerelateerde bijwerkingen vermeld die in klinisch onderzoek of tijdens postmarketinggebruik zijn gerapporteerd met Zoely.

De bijwerkingen staan vermeld volgens het MedDRA-systeem/orgaanklasse en zijn als volgt naar frequentie gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$).

Tabel: lijst met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking volgens de MedDRA-terminologie ¹			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			toegenomen eetlust, vochtretentie	verminderde eetlust
Psychische stoornissen		verminderd libido, depressie/ depressieve stemming, stemming veranderd		verhoogd libido
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn, migraine		cerebrovasculair accident, transient ischaemic attack (TIA), aandachtsstoornissen
Oogaandoeningen				contactlensintolerantie/droog oog
Bloedvataandoeningen			opvlieger	veneuze tromboembolie (VTE)
Maag-darmstelselaandoeningen		misselijkheid	abdominale distensie	droge mond
Lever- en galaandoeningen				cholelithiasis, cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	acne		hyperhidrose, alopecia, pruritus, droge huid, seborroe	chloasma, hypertrichose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			zwaar gevoel	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	abnormale onttrekkingsbloeding	metrorragie, menorragie, borstpijn, buikpijn onderaan	hypomenorroe, gezwollen borsten, galactorroe, baarmoeder-spasme, premenstrueel syndroom, borstgezwel, dyspareunie, vulvovaginale droogheid	vaginale geur, vulvovaginaal ongemak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking volgens de MedDRA-terminologie ¹			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			prikkelbaarheid, oedeem	honger
Onderzoeken		gewicht verhoogd	leverenzym verhoogd	

¹De meest geschikte MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven staat vermeld. Synoniemen of aanverwante aandoeningen zijn niet vermeld, maar deze dienen wel in aanmerking genomen te worden.

Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn overgevoelighedsreacties gemeld bij gebruiksters van Zoely (frequentie niet bekend).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, TIA, veneuze trombose en longembolie, die in rubriek 4.4 gedetailleerder worden besproken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn bij vrouwen zonder veiligheidsbezwaren meervoudige doses tot vijf maal de dagelijkse dosis van Zoely en enkelvoudige doses tot 40 maal de dagelijkse dosis van nomegestrolacetaat als enkelvoudige stof gebruikt. Op basis van de algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva zijn de symptomen die kunnen optreden: misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, licht vaginaal bloedverlies. Er bestaan geen specifieke antidota en verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC-code: G03AA14.

Werkingsmechanisme

Nomegestrolacetaat is een hoogselectief progestageen, afgeleid van het natuurlijke steroïdhormoon progesteron. Nomegestrolacetaat heeft een sterke affiniteit voor de menselijke progesteronreceptor en heeft een antigonadotrope werking, een progesteronreceptor-gemedieerde anti-oestrogene werking en een matige anti-androgene werking. Nomegestrolacetaat heeft geen oestrogene, androgene, glucocorticoïde of mineralocorticoïde werking.

Het oestrogeen in Zoely is 17 β -oestradiol, een oestrogeen dat identiek is aan het endogene humane 17 β -oestradiol.

De anticonceptieve werking van Zoely berust op de interactie van verscheidene factoren, waarvan de ovulatierepressie en de veranderingen in het cervixslijm als belangrijkste worden gezien.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee gerandomiseerde, open-label, vergelijkende onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid zijn meer dan 3200 vrouwen gedurende tot 13 achtereenvolgende cycli behandeld met Zoely en meer dan 1000 vrouwen met drospirenon 3 mg - ethinyloestradiol 30 µg (21/7 behandelingsregime).

In de Zoely groep werd acne gemeld door 15,4 % van de vrouwen (versus 7,9 % in de vergelijkingsgroep), gewichtstoename werd gemeld door 8,6 % van de vrouwen (versus 5,7 % in de vergelijkingsgroep), en abnormale onttrekkingsbloeding (voornamelijk het uitblijven van onttrekkingsbloeding) werd gemeld door 10,5 % van de vrouwen (versus 0,5 % in de vergelijkingsgroep).

In het klinische onderzoek dat in de Europese Unie met Zoely is verricht werden de volgende Pearl-indices berekend voor de leeftijdsgroep van 18-35 jaar:

Falen van de methode: 0,40 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 1,03).

Falen van de methode + falen vanwege incorrecte inname van de methode: 0,38 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,97).

In het klinische onderzoek dat in de Verenigde Staten met Zoely is verricht werden de volgende Pearl-indices berekend voor de leeftijdsgroep van 18-35 jaar:

Falen van de methode: 1,22 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 2,18).

Falen van de methode en onjuist gebruik van de methode: 1,16 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 2,08).

In een gerandomiseerd, open-label onderzoek werden 32 vrouwen gedurende 6 cycli met Zoely behandeld.

Na staking van het gebruik van Zoely werd bij 79 % van de vrouwen een herstel van de ovulatie gezien tijdens de eerste 28 dagen na inname van de laatste tablet.

In één klinisch onderzoek werd bij een subgroep van vrouwen (n=32) na 13 behandelingscycli histologisch onderzoek van het endometrium verricht. De uitslagen hiervan waren niet afwijkend.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten onder de 18 jaar. De beschikbare farmacokinetische gegevens zijn in rubriek 5.2 weergegeven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Nomegestrolacetaat

Absorptie

Oraal toegediend nomegestrolacetaat wordt snel geabsorbeerd.

De maximale plasmaconcentraties van nomegestrolacetaat van ongeveer 7 ng/ml worden 2 uur na een enkelvoudige toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van nomegestrolacetaat na een enkelvoudige dosis is 63 %. Er werd geen klinisch relevant effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van nomegestrolacetaat waargenomen.

Distributie

Nomegestrolacetaat is in hoge mate gebonden aan albumine (97-98 %), maar bindt zich niet aan geslachtshormoon bindend globuline (SHBG) of corticoïd bindend globuline (CBG). Het schijnbare verdelingsvolume van nomegestrolacetaat bij steady-state is 1645 ± 576 l.

Biotransformatie

Nomegestrolacetaat wordt door cytochroom P450-enzymen in de lever gemetaboliseerd tot diverse inactieve gehydroxyleerde metabolieten, voornamelijk CYP3A4 en CYP3A5 met mogelijke inbreng van CYP2C19 en CYP2C8. Nomegestrolacetaat en de gehydroxyleerde metabolieten ervan ondergaan extensieve fase 2-metabolisering, waarbij glucuronide- en sulfaatconjugaten worden gevormd. De schijnbare klaring bij steady-state bedraagt 26 l/uur.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 46 uur (variërend van 28-83 uur) bij steady-state. De eliminatiehalfwaardetijd van metabolieten is niet bepaald.

Nomegestrolacetaat wordt via de urine en faeces uitgescheiden. Ongeveer 80 % van de dosis wordt binnen 4 dagen met de urine en faeces uitgescheiden. De excretie van nomegestrolacetaat was na 10 dagen vrijwel compleet. De uitgescheiden hoeveelheden waren hoger in de faeces dan in de urine.

Lineariteit

Dosislineariteit werd waargenomen binnen het dosisbereik van 0,625-5 mg (beoordeeld bij vruchtbare en postmenopauzale vrouwen).

Steady-state omstandigheden

De farmacokinetiek van nomegestrolacetaat wordt niet beïnvloed door SHBG.

Steady-state wordt na 5 dagen bereikt. De maximale plasmaconcentraties van nomegestrolacetaat van ongeveer 12 ng/ml worden 1,5 uur na toediening bereikt. De steady-state-plasmaconcentraties liggen gemiddeld op 4 ng/ml.

Interacties met andere geneesmiddelen

Nomegestrolacetaat leidt *in vitro* niet tot opvallende inductie of inhibitie van cytochroom P450-enzymen en vertoont geen klinisch relevante interactie met het transporteiwit P-gp.

Oestradiol

Absorptie

Oestradiol is onderhevig aan een aanmerkelijk firstpasseffect na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 1 %. Er werd geen klinisch relevant effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van oestradiol waargenomen.

Distributie

De distributie van exogeen en endogeen oestradiol is vergelijkbaar. Oestrogenen worden uitgebreid gedistribueerd in het lichaam en worden doorgaans in de doelorganen van geslachtshormonen in hogere concentraties aangetroffen. Oestradiol circuleert in het bloed gebonden aan SHBG (37 %) en aan albumine (61 %), met slechts ongeveer 1-2 % als ongebonden fractie.

Biotransformatie

Oraal toegediend exogeen oestradiol wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De metabolisering van exogeen en endogeen oestradiol is vergelijkbaar. Oestradiol wordt in de darm en de lever snel omgezet in diverse metabolieten, voornamelijk oestron, die vervolgens worden geconjugeerd en hun weg vervolgen in de enterohepatische kringloop. Er bestaat een dynamisch evenwicht tussen oestradiol, oestron en oestransulfaat door de activiteit van diverse enzymen, waaronder oestradioldehydrogenasen, sulfotransferasen en arylsulfatasen. Oxidatie van oestron en oestradiol geschiedt met behulp van cytochroom P450-enzymen, voornamelijk CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatisch), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 en CYP2C9.

Eliminatie

Oestradiol wordt snel uit de circulatie geklaard. Als gevolg van metabolisering en de enterohepatische kringloop is er sprake van een grote circulerende pool van oestrogensulfaten en glucuroniden. Dit leidt tot een zeer variabele voor baseline gecorrigeerde eliminatiehalfwaardetijd van oestradiol, die wordt berekend op $3,6 \pm 1,5$ uur na intraveneuze toediening.

Steady-state omstandigheden

De maximale serumconcentraties van oestradiol liggen ongeveer op 90 pg/ml en worden 6 uur na toediening bereikt. De gemiddelde serumconcentraties liggen rond 50 pg/ml en deze oestradiolspiegels komen overeen met de vroege en late fase van de menstruatiecycclus bij de vrouw.

Speciale populaties

Het effect van nierfunctiestoornissen

Er zijn geen onderzoeken verricht om het effect van nieraandoeningen op de farmacokinetiek van Zoely te beoordelen.

Het effect van leverfunctiestoornissen

Er zijn geen onderzoeken verricht om het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van Zoely te evalueren. Bij vrouwen met een leverfunctiestoornis kan echter sprake zijn van gebrekkige metabolisering van steroïdhormonen.

Etnische groepen

Er zijn geen formele onderzoeken verricht naar de farmacokinetiek bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van nomegestrolacetaat (primaire doelstelling) na orale toediening van een eenmalige dosis Zoely was vergelijkbaar tussen gezonde postmenarchale adolescenten en volwassenen. De blootstelling aan oestradiol (secundaire doelstelling) was echter 36 % lager bij adolescenten dan bij volwassen proefpersonen na orale toediening van een eenmalige dosis. De klinische relevantie van dit resultaat is onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsstudies met herhaalde dosering van oestradiol, nomegestrolacetaat of een combinatie werden de verwachte oestrogene en gestagene effecten gezien.

In onderzoek naar reproductietoxiciteit met de combinatie is foetotoxiciteit waargenomen, wat past bij de blootstelling aan oestradiol.

Met de combinatie is geen onderzoek naar genotoxiciteit en carcinogeniteit verricht.

Nomegestrolacetaat is niet genotoxisch.

Wel moet bedacht worden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern (witte werkzame filmomhulde tabletten en gele filmomhulde placebotabletten)

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Crospovidon (E1201)

Talk (E553b)

Magnesiumstearaat (E572)

Colloïdaal watervrij silica

Tabletomhulling (witte werkzame filmomhulde tabletten)

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk (E553b)

Tabletomhulling (gele filmomhulde placebotabletten)

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk (E553b)

Geel ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakking met 28 filmomhulde tabletten (24 witte werkzame tabletten en 4 gele placebotabletten).

Verpakkingsgrootten: 28, 84, 168 en 364 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Combinatie anticonceptiepillen (waaronder Zoely tabletten) die niet meer nodig zijn dienen niet door de gootsteen of de wc gespoeld te worden. De hormonale werkzame stoffen in de tabletten kunnen schadelijke effecten hebben als zij in het aquatisch milieu terechtkomen. De tabletten dienen ingeleverd te worden bij een apotheek of op een andere veilige manier te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Deze maatregelen zullen helpen om het milieu te beschermen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/690/001

EU/1/11/690/002

EU/1/11/690/003

EU/1/11/690/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2011

Datum van laatste verlenging: 10 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmomhulde tabletten
nomegestrolacetaat/oestradiol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke witte werkzame tablet bevat 2,5 mg nomegestrolacetaat en 1,5 mg oestradiol (als hemihydraat).
Elke gele placebotablet bevat geen werkzame stoffen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.

Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
364 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/690/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/690/002 84 filmomhulde tabletten
EU/1/11/690/003 168 filmomhulde tabletten
EU/1/11/690/004 364 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zoely

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoely 2,5 mg/1,5 mg tabletten
nomegestrolacetaat/oestradiol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Theramex Ireland Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

[Kader om de weeksticker in te plaatsen met daarin de tekst:] Plaats weeksticker hier

[Nummering van de dagen voor elke afzonderlijke tablet:] Start, 2,28

[Pijlen die de volgorde van de tabletten aangeven:] →

VEL MET DAGSTICKERS MEEGELEVERD MET DE BIJSLUITER

Weekstickers

Kies de weeksticker die begint met de dag van eerste inname.

Plak de sticker op de doordrukstrip over de tekst 'Plaats weeksticker hier'.

ZO MA DI WO DO VR ZA
MA DI WO DO VR ZA ZO
DI WO DO VR ZA ZO MA
WO DO VR ZA ZO MA DI
DO VR ZA ZO MA DI WO
VR ZA ZO MA DI WO DO
ZA ZO MA DI WO DO VR

[Tweede vel met weekstickers voor de doos met 3 blisterverpakkingen met daarop tweemaal de tekst:]

ZO MA DI WO DO VR ZA
MA DI WO DO VR ZA ZO
DI WO DO VR ZA ZO MA
WO DO VR ZA ZO MA DI
DO VR ZA ZO MA DI WO
VR ZA ZO MA DI WO DO
ZA ZO MA DI WO DO VR

[Voor de weekstickers bedoeld voor de tweede blisterverpakking:] Doordrukstrip 2

[Voor de weekstickers bedoeld voor de derde blisterverpakking:] Doordrukstrip 3

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmomhulde tabletten nomegestrolacetaat/oestradiol

Belangrijke punten die u moet weten over gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen:

- Bij juist gebruik, behoren deze middelen tot de meest betrouwbare omkeerbare anticonceptiemethoden.
- Ze geven een iets hoger risico op een bloedstolsel in de aderen en slagaderen, vooral in het eerste jaar of na het opnieuw beginnen met een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel na een onderbreking van 4 weken of langer.
- Wees alert en ga naar uw arts als u denkt dat u mogelijk verschijnselen van een bloedstolsel heeft (zie rubriek 2 ‘Bloedstolsels’).

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zoely en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zoely en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zoely is een anticonceptiepil en wordt gebruikt om zwangerschap te voorkomen.

- Alle 24 witte filmomhulde tabletten zijn werkzame tabletten die een kleine hoeveelheid van twee verschillende vrouwelijke hormonen bevatten. Dit zijn nomegestrolacetaat (een progestageen) en oestradiol (een oestrogeen).
- De 4 gele filmomhulde tabletten zijn niet-werkzame tabletten die geen hormonen bevatten en placebotabletten worden genoemd.
- Anticonceptiepillen die twee verschillende hormonen bevatten, zoals Zoely, worden ‘combinatiepillen’ genoemd.
- Nomegestrolacetaat (het progestageen in Zoely) en oestradiol (het oestrogeen in Zoely) werken samen om ovulatie (het vrijkomen van een eikel uit de eierstokken) te voorkomen en om de kans te verminderen dat een mogelijk vrijgekomen eikel wordt bevrucht en u zwanger wordt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Algemene opmerkingen

Lees voordat u Zoely gaat gebruiken de informatie over bloedstolsels (trombose) in rubriek 2. Het is vooral belangrijk dat u leest wat de verschijnselen van een bloedstolsel zijn – zie rubriek 2 ‘Bloedstolsels’.

Voordat u Zoely kunt gaan gebruiken, zal uw arts u vragen stellen over uw gezondheid en die van uw naaste familieleden om u een persoonlijk advies over de behandeling te kunnen geven. De arts zal ook uw bloeddruk meten en, afhankelijk van uw situatie, eventueel nog enkele andere onderzoeken doen.

Deze bijsluiter beschrijft enkele situaties waarin u moet stoppen met het gebruik van de pil of waarin de bescherming van de pil tegen zwangerschap verminderd kan zijn. In dergelijke situaties moet u zich onthouden van seks of een aanvullend voorbehoedsmiddel zonder hormonen gebruiken, bijvoorbeeld een condoom of een ander barrièrevoorbehoedsmiddel. Maak geen gebruik van de kalender- of temperatuurmethode. Deze methoden bieden mogelijk geen bescherming tegen zwangerschap omdat de pil invloed heeft op de normale veranderingen van de lichaamstemperatuur en het baarmoederslijmvlies tijdens de menstruatiecycclus.

Zoely biedt net als andere hormonale anticonceptiemiddelen geen bescherming tegen een infectie met het hiv-virus (humaan immunodeficiëntievirus, dat aids [*acquired immunodeficiency syndrome*] kan veroorzaken) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U mag dit middel niet gebruiken als u een van de hieronder genoemde aandoeningen heeft. Als u een van de hieronder genoemde aandoeningen heeft, moet u dat uw arts vertellen. Uw arts zal met u bespreken welk ander voorbehoedsmiddel geschikter is voor u.

- U heeft een bloedstolsel in een bloedvat van uw benen (diepe veneuze trombose), uw longen (longembolie), of een ander orgaan (of heeft dit ooit gehad).
- U heeft een stoornis die uw bloedstolling beïnvloedt – bijvoorbeeld proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, antitrombine III-deficiëntie, factor V-Leiden of antistoffen tegen fosfolipiden.
- U moet geopereerd worden of u kunt gedurende lange tijd niet lopen (zie rubriek ‘Bloedstolsels’).
- U heeft ooit een hartaanval of een beroerte gehad.
- U heeft ooit angina pectoris (een aandoening die hevige pijn op de borst veroorzaakt en een eerste verschijnsel kan zijn van verstopte bloedvaten rond uw hart, bekend als een hartaanval) of een ‘transient ischaemic attack’ (TIA, voorbijgaande verschijnselen van een beroerte) gehad.
- U heeft een van de volgende ziekten die het risico op een stolsel in uw slagaders verhoogt:
 - ernstige diabetes met schade aan bloedvaten;
 - een heel hoge bloeddruk;
 - een heel hoge concentratie van een bepaald vet in het bloed (cholesterol of triglyceriden);
 - een aandoening die hyperhomocysteinemie wordt genoemd.
- U heeft een vorm van migraine gehad die ‘migraine met aura’ wordt genoemd.
- U heeft een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) gehad, samengaand met hoge vetconcentraties in het bloed.
- U heeft een ernstige leveraandoening gehad en uw lever werkt nog niet naar behoren.
- U heeft een goed- of kwaadaardig gezwel (tumor) in de lever gehad.
- U heeft (mogelijk) borstkanker of kanker van de geslachtsorganen gehad.
- U heeft een meningeoom of ooit de diagnose meningeoom gekregen (een in het algemeen goedaardige tumor van de weefsellaag tussen hersenen en schedel).
- U verliest bloed uit de vagina zonder aanwijsbare oorzaak.
- U bent allergisch voor oestradiol of nomegestrolacetaat, of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Zoely, stop dan onmiddellijk met het innemen en vertel het uw arts. Gebruik in de tussentijd een voorbehoedsmiddel zonder hormonen. Zie ook ‘Algemene opmerkingen’ in rubriek 2 hierboven.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u contact opnemen met uw arts?

Zoek spoedeisende medische hulp als u:

- mogelijke verschijnselen opmerkt van een bloedstolsel die kunnen betekenen dat u een bloedstolsel in het been heeft (d.w.z. diepe veneuze trombose), een bloedstolsel in de longen (d.w.z. longembolie), een hartaanval of een beroerte (zie rubriek 'Bloedstolsels' hieronder).
Zie voor een beschrijving van de verschijnselen van deze ernstige bijwerkingen 'Hoe herkent u een bloedstolsel'.
- veranderingen opmerkt in uw eigen gezondheid, vooral met betrekking tot de punten die in deze bijsluiters worden genoemd (zie ook rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'; vergeet niet de veranderingen in de gezondheid van uw naaste familieleden)
- een knobbeltje in uw borst voelt
- verschijnselen van angio-oedeem krijgt, zoals een opgezwollen gezicht, tong en/of keel en/of slikproblemen of netelroos (galbulten) die samengaan met moeite met ademen
- andere geneesmiddelen gaat gebruiken (zie ook rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?')
- langere tijd niet kunt lopen/bedrust moet houden of een operatie moet ondergaan (vertel dit uw arts ten minste vier weken van tevoren)
- last krijgt van ongebruikelijk, hevig vaginaal bloedverlies
- in de eerste week van de doordrukstrip een of meer tabletten bent vergeten en onbeschermd seks heeft gehad in de zeven dagen daarvoor (zie ook rubriek 3 'Bent u vergeten dit middel in te nemen?')
- ernstige diarree heeft of erg moet overgeven
- over tijd bent en vermoedt dat u zwanger bent (begin pas met de volgende doordrukstrip na toestemming van uw arts, zie ook rubriek 3 'Als er een of meer menstruaties uitblijven').

Als een van de volgende situaties op u van toepassing is, moet u dit aan uw arts vertellen.

Als de situatie ontstaat of verergert tijdens het gebruik van Zoely, moet u ook contact opnemen met uw arts in de volgende gevallen:

- U heeft erfelijk of verworven angio-oedeem. Raadpleeg direct uw arts als u verschijnselen krijgt van angio-oedeem zoals zwelling van het gezicht, de tong en/of keel en/of slikproblemen of uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), samen met moeite met ademen. Medicijnen die oestrogenen bevatten kunnen verschijnselen van angio-oedeem opwekken of verergeren.
- U heeft epilepsie (zie rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- U heeft een aandoening van de lever (bijvoorbeeld geelzucht) of van de galblaas (bijvoorbeeld galstenen).
- U heeft diabetes.
- U lijdt aan depressie.
- U heeft de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa (chronische inflammatoire darmziekten).
- U heeft systemische lupus erythematosus (SLE, een aandoening die uw natuurlijke afweersysteem aantast).
- U heeft hemolytisch-uremisch syndroom (HUS, een bloedstollingsstoornis die nierfalen veroorzaakt).
- U heeft sikkelcelanemie (een erfelijke ziekte van de rode bloedcellen).
- U heeft een verhoogde concentratie vet in het bloed (hypertriglyceridemie) of deze aandoening komt bij u in de familie voor. Hypertriglyceridemie is in verband gebracht met een hoger risico om pancreatitis (ontsteking van de alveesklier) te krijgen.
- U heeft een ontsteking van de aderen onder de huid (oppervlakkige tromboflebitis).
- U heeft spataderen.
- U heeft een aandoening die voor het eerst optrad of verergerde tijdens de zwangerschap of eerder gebruik van vrouwelijke hormonen (bijvoorbeeld gehoorverlies, porfyrie [een bloedaandoening], herpes gestationis [huiduitslag met blaasjes tijdens de zwangerschap], chorea van Sydenham [een zenuwaandoening waarbij plotselinge bewegingen van het lichaam optreden]).

- U heeft of heeft ooit chloasma (geelbruine pigmentvlekken op de huid, vooral in het gezicht, ook wel ‘zwangerschapsmasker’ genoemd) gehad. Vermijd in dat geval overmatige blootstelling aan zonlicht of ultraviolet licht.

Vertel het ook aan uw arts als:

- een naast familielid borstkanker heeft of ooit heeft gehad;
- u geopereerd moet worden of langere tijd bedrust moet houden/niet mag lopen (zie ‘Bloedstolsels’ in rubriek 2);
- u zojuist bent bevallen; u heeft dan een hoger risico op bloedstolsels. Vraag uw arts hoe snel na de bevalling u met Zoely kunt starten.

BLOEDSTOLSELS

Als u een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel zoals Zoely gebruikt, heeft u een hoger risico op de vorming van een bloedstolsel vergeleken met als u dat niet gebruikt. In zeldzame gevallen kan een bloedstolsel bloedvaten afsluiten en ernstige problemen veroorzaken.

Bloedstolsels kunnen ontstaan

- in aderen (‘veneuze trombose’, ‘veneuze trombo-embolie’ of VTE genoemd)
- in de slagaderen (‘arteriële trombose’, ‘arteriële trombo-embolie’ of ATE genoemd).

Soms herstelt men niet volledig van bloedstolsels. In zeldzame gevallen kunnen er ernstige blijvende gevolgen zijn, of in zeer zeldzame gevallen kunnen bloedstolsels fataal zijn.

Het is belangrijk dat u weet dat het algehele risico van schadelijke bloedstolsels door Zoely gering is.

HOE HERKENT U EEN BLOEDSTOLSEL

Zoek spoedeisende medische hulp als u een van de volgende klachten of verschijnselen opmerkt.

Krijgt u een van de volgende verschijnselen?	Waar lijdt u mogelijk aan?
<ul style="list-style-type: none"> • zwelling van een been of langs een ader in het been of de voet, vooral als dit samengaat met: <ul style="list-style-type: none"> ○ pijn of gevoeligheid in het been die mogelijk alleen gevoeld wordt bij het staan of lopen ○ hogere temperatuur van het aangedane been ○ kleurverandering van de huid van het been, bijvoorbeeld bleek, rood of blauw worden 	Diepe veneuze trombose
<ul style="list-style-type: none"> • plotselinge onverklaarde kortademigheid of snel ademen • plotseling hoesten zonder duidelijke oorzaak, waarbij u mogelijk bloed ophoest • scherpe pijn op de borst die bij diep ademen erger kan worden • zeer licht gevoel in het hoofd of hevige duizeligheid • snelle of onregelmatige hartslag • ernstige pijn in uw maag <p>Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts omdat sommige van deze verschijnselen zoals hoesten of kortademigheid ten onrechte opgevat kunnen worden als een lichtere aandoening zoals een luchtweginfectie (bijvoorbeeld een ‘verkoudheid’).</p>	Longembolie

Krijgt u een van de volgende verschijnselen?	Waar lijdt u mogelijk aan?
<p>Verschijnselen die meestal in één oog optreden:</p> <ul style="list-style-type: none"> plotseling verlies van gezichtsvermogen of pijnloos wazig zien. Dit kan verergeren tot verlies van gezichtsvermogen. 	Trombose in retinale ader (bloedstolsel in het oog)
<ul style="list-style-type: none"> pijn, ongemak, druk of zwaar gevoel op de borst beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen gevoel van vol zijn, spijsverteringsstoornis, of gevoel van stikken ongemak in het bovenlichaam dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm en maag zweeten, misselijkheid, overgeven of duizeligheid extreme zwakte, angst of kortademigheid snelle of onregelmatige hartslag 	Hartaanval
<ul style="list-style-type: none"> plotselinge zwakte of gevoelloosheid in het gezicht, arm of been, vooral aan één kant van het lichaam plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen plotseling moeite met zien in één of beide ogen plotseling moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder toevallen. <p>Soms kunnen de verschijnselen van een beroerte kort zijn met bijna direct en volledig herstel, maar toch moet u spoedeisende medische hulp zoeken omdat er mogelijk nog een beroerte kan optreden.</p>	Beroerte
<ul style="list-style-type: none"> zwellung en lichte blauwe verkleuring van een arm of been ernstige pijn in uw maag (acute buik). 	Bloedstolsels blokkeren andere bloedvaten

BLOEDSTOLSELS IN EEN ADER

Wat kan er gebeuren als een bloedstolsel wordt gevormd in een ader?

- Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen is in verband gebracht met een hoger risico op bloedstolsels in een ader (veneuze trombose). Deze bijwerkingen komen echter zelden voor. Ze treden het meeste op in het eerste jaar van het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel.
- Als een bloedstolsel in een ader in het been of de voet ontstaat, kan dit diepe veneuze trombose (DVT) veroorzaken.
- Als een bloedstolsel loskomt uit het been en in de long terecht komt, kan dit een longembolie veroorzaken.
- In zeer zeldzame gevallen kan er een bloedstolsel in een ader in een ander orgaan komen, zoals het oog (trombose van de retinale ader).

Wanneer is het risico op een bloedstolsel in een ader het hoogst?

Het risico op een bloedstolsel in een ader is het hoogst tijdens het eerste jaar van het eerste gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel. Het risico kan ook hoger zijn als u na een onderbreking van 4 weken of langer, opnieuw begint met het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel (hetzelfde product of een ander product).

Na het eerste jaar wordt het risico kleiner, maar het blijft iets hoger dan wanneer u geen gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt.

Als u met Zoely stopt, is uw risico op een bloedstolsel binnen een paar weken weer normaal.

Hoe hoog is het risico op een bloedstolsel?

Het risico hangt af van uw natuurlijke risico op VTE en het type gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel dat u gebruikt.

Het algehele risico op een bloedstolsel in een been of de long (diepe veneuze trombose of longembolie) met Zoely is klein.

- Van de 10.000 vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken en die niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 vrouwen binnen een jaar een bloedstolsel krijgen.
- Van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken waar levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat in zit, zullen ongeveer 5-7 vrouwen binnen een jaar een bloedstolsel krijgen.
- Het risico op een bloedstolsel met Zoely verhoudt zich tot het risico met een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel dat levonorgestrel bevat.
- Het risico op een bloedstolsel zal variëren afhankelijk van uw persoonlijke medische geschiedenis (zie hieronder 'Factoren die uw risico op een bloedstolsel verhogen').

	Risico op een bloedstolsel in een jaar
Vrouwen die geen gecombineerde hormoonpil gebruiken en niet zwanger zijn	Ongeveer 2 op de 10.000 vrouwen
Vrouwen die een gecombineerde hormonale anticonceptiepil gebruiken die levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat bevat	Ongeveer 5-7 op de 10.000 vrouwen
Vrouwen die Zoely gebruiken	Ongeveer net zo hoog als bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen, ook anticonceptiemiddelen die levonorgestrel bevatten

Factoren die uw risico op een bloedstolsel in een ader verhogen

Het risico op een bloedstolsel met Zoely is klein maar sommige aandoeningen verhogen dat risico. Uw risico is hoger:

- als u veel te zwaar bent (body mass index of BMI meer dan 30 kg/m²)
- als een van uw naaste familieleden op jonge leeftijd (bijvoorbeeld jonger dan 50 jaar) een bloedstolsel in een been, long of ander orgaan heeft gehad. In dat geval zou u een erfelijke aandoening van de bloedstolling kunnen hebben.
- als u geopereerd moet worden, of als u langere tijd niet kunt lopen/bedrust moet houden vanwege letsel of ziekte, of als uw been in het gips zit. Het kan zijn dat het gebruik van Zoely een paar weken voor de operatie of terwijl u bedrust houdt/langere tijd niet kunt lopen, moet worden gestopt. Als u met Zoely moet stoppen, vraag uw arts dan wanneer u weer kan beginnen.
- als u ouder wordt (vooral ouder dan 35 jaar)
- als u in de afgelopen paar weken bevallen bent.

Het risico op een bloedstolsel neemt toe naarmate u meer aandoeningen heeft.

Vliegen (langer dan 4 uur) kan tijdelijk uw risico op een bloedstolsel verhogen, vooral als u een van de andere genoemde factoren heeft.

Als een van deze situaties op u van toepassing is, is het belangrijk om dat uw arts te vertellen, zelfs als u het niet zeker weet. Uw arts kan besluiten dat u moet stoppen met het gebruik van Zoely.

Als een van de bovenstaande situaties verandert terwijl u Zoely gebruikt, bijvoorbeeld een van uw naaste familieleden krijgt trombose zonder een bekende oorzaak of u wordt veel zwaarder, vertel dat dan uw arts.

BLOEDSTOLSELS IN EEN SLAGADER

Wat kan er gebeuren als een bloedstolsel wordt gevormd in een slagader?

Net als een bloedstolsel in een ader kan een bloedstolsel in een slagader ernstige gevolgen hebben. Het kan bijvoorbeeld een hartaanval of een beroerte veroorzaken.

Factoren die het risico op een bloedstolsel in een slagader verhogen

Het is belangrijk om op te merken dat het risico op een hartaanval of beroerte door gebruik van Zoely zeer klein is maar kan toenemen:

- met toenemende leeftijd (boven ongeveer 35 jaar)
- **als u rookt.** Als u een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel zoals Zoely gebruikt, wordt u geadviseerd om te stoppen met roken. Als u niet kunt stoppen met roken en ouder bent dan 35 jaar, kan uw arts u adviseren om een ander type anticonceptiemiddel te gebruiken.
- als u lijdt aan overgewicht
- als u een hoge bloeddruk heeft
- als een van uw naaste familieleden op jonge leeftijd (jonger dan ongeveer 50 jaar) een hartaanval of beroerte heeft gehad. In dat geval zou u ook een verhoogd risico op een hartaanval of beroerte kunnen hebben.
- als u of een van uw naaste familieleden een hoge vetconcentratie in het bloed heeft (cholesterol of triglyceriden)
- als u last heeft van migraine-aanvallen, vooral migraine met aura
- als u hartproblemen heeft (hartklepaandoening, of een hartritmestoornis die atriumfibrilleren wordt genoemd)
- als u suikerziekte (diabetes) heeft.

Als een of meer van deze situaties op u van toepassing zijn of als een ervan bijzonder ernstig is, kan het risico op een bloedstolsel zelfs nog toegenomen zijn.

Als een van de bovenstaande situaties verandert terwijl u Zoely gebruikt, bijvoorbeeld u gaat roken, een van uw naaste familieleden krijgt trombose zonder een bekende oorzaak of u wordt veel zwaarder, vertel dat dan uw arts.

Kanker

Bij vrouwen die gecombineerde anticonceptie gebruiken wordt iets vaker borstkanker ontdekt, maar het is niet bekend of dit wordt veroorzaakt door de combinatiepillen. Het kan bijvoorbeeld ook zijn dat er bij vrouwen die een combinatiepil gebruiken vaker een tumor wordt ontdekt omdat zij vaker naar hun arts gaan voor borstonderzoek. Na stoppen met een combinatiepil neemt het verhoogde risico geleidelijk af.

Het is belangrijk om zelf regelmatig uw borsten te onderzoeken. Neem contact op met uw arts als u een knobbelje voelt. Ook als een van uw naaste familieleden borstkanker heeft of ooit heeft gehad, moet u dit aan uw arts vertellen (zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

In zeldzame gevallen zijn bij pilgebruiksters goedaardige levertumoren opgetreden, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Neem contact op met uw arts als u ongewone en hevige buikpijn krijgt.

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Er is vastgesteld dat baarmoederhalskanker vaker optreedt bij vrouwen die de pil (hormonaal voorbehoedsmiddel) meer dan 5 jaar gebruiken. Het is niet bekend of dit te wijten is aan het pilgebruik of aan andere factoren, zoals een verschil in seksueel gedrag.

Meningeomen

Het gebruik van nomegestrolacetaat is in verband gebracht met het ontstaan van een doorgaans goedaardige tumor van de weefsellaag tussen de hersenen en de schedel (meningeoom). Het risico

neemt vooral toe wanneer u het middel in hoge dosis voor langere tijd gebruikt (enkele jaren). Als bij u een meningeom wordt vastgesteld, zal uw arts uw behandeling met Zoely stoppen (zie de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’). Als u verschijnselen opmerkt zoals veranderingen in het gezichtsvermogen (bijv. dubbelzien of wazig zien), gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reuk, hoofdpijn die verergert met de tijd, geheugenverlies, epileptische aanvallen, zwakte in uw armen of benen, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen.

Psychische stoornissen

Sommige vrouwen die hormonale anticonceptiemiddelen waaronder Zoely gebruiken, hebben melding gemaakt van depressie of neerslachtigheid. Depressie kan ernstig zijn en kan soms tot zelfmoordgedachten leiden. Als u stemmingswisselingen en symptomen van depressie ervaart, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts voor verder medisch advies.

Laboratoriumonderzoeken

Als er bij u bloed- of urineonderzoek verricht moet worden, vertel uw arts dan dat u Zoely gebruikt, omdat dit de uitslag van sommige testen kan beïnvloeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Zoely bij jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zoely nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel ook aan iedere zorgprofessional die u een ander geneesmiddel voorschrijft of verstrekt dat u Zoely gebruikt.

- Er zijn geneesmiddelen die de bescherming van Zoely tegen zwangerschap kunnen verminderen of onverwacht bloedverlies kunnen veroorzaken. Dit zijn onder andere geneesmiddelen voor de behandeling van:
 - epilepsie (bijvoorbeeld primidon, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, oxcarbazepine, topiramaat en felbamaat)
 - tuberculose (bijvoorbeeld rifampicine)
 - hiv-infectie (bijvoorbeeld rifabutine, ritonavir en efavirenz)
 - hepatitis C-virus (HCV)-infectie (bijvoorbeeld proteaseremmers)
 - andere infectieziekten (bijvoorbeeld griseofulvine)
 - hoge bloeddruk in de bloedvaten in de longen, bekend onder de naam pulmonale arteriële hypertensie (bosentan).
- Ook het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kan ervoor zorgen dat Zoely niet meer goed werkt. Overleg eerst met uw arts als u tijdens het gebruik van Zoely kruidenpreparaten wilt gebruiken die sint-janskruid bevatten.
- Als u geneesmiddelen of kruidenpreparaten gebruikt die Zoely mogelijk minder effectief maken, moet u ook een barrièrevoorbehoedsmiddel gebruiken. Omdat het effect van een ander geneesmiddel op Zoely tot 28 dagen kan aanhouden nadat u gestopt bent met dit middel moet u deze periode een extra barrièrevoorbehoedsmiddel gebruiken.
- Sommige geneesmiddelen kunnen de concentratie van de werkzame stoffen van Zoely in het bloed verhogen. De pil blijft werkzaam, maar vertel het aan uw arts als u schimmeldodende middelen gebruikt die ketoconazol bevatten.
- Zoely kan ook de werking van andere geneesmiddelen belemmeren - zoals lamotrigine (een geneesmiddel tegen epilepsie).
- De hepatitis C-virus (HCV)-combinatiebehandeling ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de behandeling met glecaprevir/pibrentasvir kunnen een verhoging geven in leverfunctiebloedwaarden (verhoging van ALAT-leverenzyim) bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken die ethinyloestradiol bevatten. Zoely bevat oestradiol in plaats van ethinyloestradiol. Het is niet bekend of een verhoging van ALAT-leverenzyim kan voorkomen wanneer Zoely wordt gebruikt met deze HCV-combinatiebehandeling. Uw arts zal u adviseren.

Zwangerschap en borstvoeding

Zoely mag niet worden gebruikt door vrouwen die zwanger zijn of die denken zwanger te zijn. Als u zwanger wordt tijdens het gebruik van Zoely, moet u onmiddellijk stoppen met het innemen ervan en contact opnemen met uw arts.

Als u wilt stoppen met Zoely vanwege een kinderwens, lees dan rubriek 3 'Als u stopt met het innemen van dit middel'.

Het gebruik van Zoely wordt in de regel niet aangeraden als een vrouw borstvoeding geeft. Overleg eerst met uw arts als u de pil wilt gebruiken tijdens de borstvoedingsperiode.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zoely heeft geen of een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

Zoely bevat lactose

Als uw arts u heeft gezegd dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Zoely gaat gebruiken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer en hoe moet u de tabletten innemen?

Eén doordrukstrip van Zoely bevat 28 filmomhulde tabletten: 24 witte tabletten met de werkzame stoffen (nummers 1-24) en 4 gele tabletten zonder werkzame stoffen (nummers 25-28).

Elke keer dat u met een nieuwe doordrukstrip van Zoely begint, begint u met de eerste witte werkzame tablet in de linkerbovenhoek (zie 'Start'). Kies uit de 7 weekstickers de sticker in de grijze kolom die begint met uw startdag. Als u bijvoorbeeld op een woensdag start, gebruik dan de weeksticker die begint met 'WO'. Plak de sticker op de doordrukstrip in het kader met de tekst 'Plaats weeksticker hier', vlak boven de rij met witte werkzame tabletten. Zo kunt u controleren of u uw dagelijkse tablet heeft ingenomen.

Neem één tablet elke dag rond dezelfde tijd in, zo nodig met wat water.

Volg daarbij de richting van de pijlen op de doordrukstrip. Gebruik dus eerst de witte werkzame tabletten en dan de gele placebotabletten.

U zult een menstruatiesbloeding krijgen in de 4 dagen dat u de gele placebotabletten slikt (de zogenoemde onttrekkingsbloeding). Een onttrekkingsbloeding begint meestal op de tweede tot derde dag na inname van de laatste witte werkzame tablet. Het kan voorkomen dat de onttrekkingsbloeding nog niet gestopt is voordat u met de volgende doordrukstrip start.

Ga na inname van de laatste gele placebotablet direct verder met de volgende doordrukstrip, ook als uw menstruatie nog niet voorbij is. Dit betekent dat u altijd op dezelfde dag van de week met een nieuwe doordrukstrip begint en dus ook dat uw menstruatie elke maand op ongeveer dezelfde dagen valt.

Bij sommige vrouwen blijft de menstruatie soms uit in de periode dat ze de gele placebotabletten innemen. Als u Zoely elke dag volgens de aanwijzingen heeft ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat u zwanger bent (zie ook rubriek 3 'Als er een of meer menstruaties uitblijven').

Beginnen met uw eerste verpakking van Zoely

Als u in de voorgaande maand geen voorbehoedsmiddel met hormonen heeft gebruikt

Begin met Zoely op dag 1 van de cyclus (d.w.z. de eerste dag van uw menstruatie). Als u met Zoely begint op dag 1 van uw menstruatie, bent u direct beschermd tegen zwangerschap. U hoeft geen aanvullend voorbehoedsmiddel te gebruiken.

Als u overschakelt van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel (combinatiepil, vaginale ring of pleister)

U kunt bij voorkeur met Zoely beginnen op de dag nadat u de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame stoffen) van uw huidige doordrukstrip heeft ingenomen (dit houdt in dat er geen tabletvrije periode is). Als uw huidige doordrukstrip ook niet-werkzame tabletten (placebotabletten) bevat, kunt u met Zoely beginnen op de dag nadat u de laatste **werkzame** tablet heeft ingenomen (als u niet zeker weet welke tablet dat is, raadpleeg dan uw arts of apotheker). U kunt ook later met Zoely beginnen, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode van uw huidige pil (of de dag na de laatste niet-werkzame tablet van uw huidige pil). Als u overschakelt van een vaginale ring of pleister, begint u bij voorkeur met Zoely op de dag dat u de ring of pleister verwijdert. U kunt ook later beginnen, maar uiterlijk op de dag dat u de volgende ring of pleister zou plaatsen. Als u deze aanwijzingen opvolgt, hoeft u geen aanvullend voorbehoedsmiddel te gebruiken. Twijfelt u of u wel beschermd bent? Neem dan contact op met uw arts.

Als u overschakelt van een pil die alleen progestageen bevat (minipil)

U mag op elke willekeurige dag overschakelen van de pil met alleen progestageen en de volgende dag beginnen met Zoely. Wel moet u gedurende de eerste 7 dagen dat u Zoely inneemt een aanvullend barrièrevoorbehoedsmiddel (bijvoorbeeld een condoom) gebruiken.

Als u overschakelt van een prikpil of implantaat met alleen progestageen of van een hormoonspiraal (IUD)

Begin met het gebruik van Zoely op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven of op de dag dat uw implantaat of IUD is verwijderd. Als u geslachtsgemeenschap heeft, moet u gedurende de eerste 7 dagen dat u Zoely inneemt wel een aanvullend barrièrevoorbehoedsmiddel gebruiken.

Na een bevalling

Als u bent bevallen, kunt u 21 tot 28 dagen later met Zoely beginnen. Begint u later dan dag 28, dan moet u gedurende de eerste 7 dagen dat u Zoely inneemt een aanvullend barrièrevoorbehoedsmiddel (bijvoorbeeld een condoom) gebruiken. Als u na de bevalling seks heeft gehad voordat u met Zoely bent begonnen, moet u eerst zeker weten dat u niet zwanger bent of wachten tot uw volgende menstruatie. Als u na een bevalling borstvoeding geeft en met Zoely wilt beginnen, lees dan rubriek 2 'Zwangerschap en borstvoeding'.

Raadpleeg uw arts of apotheker als u niet zeker weet wanneer u kunt beginnen.

Na een miskraam of abortus

Volg het advies van uw arts op.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Er zijn geen meldingen van ernstige schade als gevolg van het innemen van te veel tabletten Zoely. Als u een paar tabletten tegelijk heeft ingenomen, dan kunt u misselijk worden, overgeven of bloed uit uw vagina verliezen. Raadpleeg uw arts of apotheker als u te veel Zoely-tabletten heeft ingenomen, of als u ontdekt dat een kind tabletten heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het volgende advies geldt alleen als er **witte werkzame** tabletten vergeten zijn.

- Als u een tablet **minder dan 24 uur te laat** inneemt, is de bescherming van de pil tegen zwangerschap niet afgenomen. Neem de tablet zo spoedig mogelijk in en neem daarna de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in.
- Als u een tablet **24 uur of meer te laat** inneemt, kan de bescherming van de pil tegen zwangerschap verminderd zijn. Hoe meer tabletten u bent vergeten, hoe hoger het risico dat u zwanger wordt. Het risico om zwanger te worden is sterker verhoogd als u **witte** werkzame tabletten vergeet aan het begin of aan het einde van de doordrukstrip. Volg daarom de onderstaande regels.

Dag 1-7 van de inname van witte werkzame tabletten (zie afbeelding en schema)

Neem de vergeten witte werkzame tablet zo spoedig mogelijk in (zelfs als dit betekent dat u twee tabletten tegelijkertijd moet innemen) en neem daarna de volgende tablet weer op het gebruikelijke tijdstip in. Gebruik echter een aanvullend barrièrevoorbehoedsmiddel (bijvoorbeeld een condoom) als extra voorzorgsmaatregel totdat u uw tabletten 7 dagen achter elkaar correct heeft ingenomen.

Als u seks heeft gehad in de week voordat u de tabletten vergat, bestaat de mogelijkheid dat u zwanger bent of dat u zwanger raakt. Neem in dat geval direct contact op met uw arts.

Dag 8-17 van de inname van witte werkzame tabletten (zie afbeelding en schema)

Neem de laatste vergeten tablet in zodra u eraan denkt (zelfs als dit betekent dat u twee tabletten tegelijkertijd moet innemen) en neem de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Als u uw tabletten correct heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de vergeten tablet, is de betrouwbaarheid van de pil niet afgenomen en hoeft u geen aanvullend voorbehoedsmiddel te gebruiken. Als u echter meer dan één tablet vergeten bent, moet u een aanvullend barrièrevoorbehoedsmiddel gebruiken, bijvoorbeeld een condoom, als extra voorzorgsmaatregel, totdat u uw tabletten 7 dagen achter elkaar correct heeft ingenomen.

Dag 18-24 van de inname van witte werkzame tabletten (zie afbeelding en schema)

Het risico dat u zwanger wordt, is sterker verhoogd als u witte werkzame tabletten vergeet wanneer u bijna aan de gele placebotabletten toe bent. U kunt dit hogere risico nog vermijden door uw innameschema aan te passen.

Er zijn twee opties. U hoeft geen extra voorzorgsmaatregelen te nemen als u uw tabletten correct heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de vergeten tablet. Als dit niet het geval is, moet u zich houden aan de eerste van deze twee opties en een aanvullend barrièrevoorbehoedsmiddel gebruiken (bijvoorbeeld een condoom) als extra voorzorgsmaatregel totdat u uw tabletten 7 dagen achter elkaar correct heeft ingenomen.

Optie 1:

Neem de laatste vergeten witte werkzame tablet zo spoedig mogelijk in (zelfs als dit betekent dat u twee tabletten tegelijkertijd moet innemen) en neem daarna de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Begin met de volgende doordrukstrip zodra de witte werkzame tabletten van de huidige doordrukstrip opgebruikt zijn. **Sla de gele placebotabletten dus over.** U zult waarschijnlijk pas ongesteld worden wanneer u de gele placebotabletten aan het eind van de tweede doordrukstrip inneemt, maar in de periode dat u de witte werkzame tabletten inneemt, kunt u last krijgen van lichte of menstruatie-achtige bloedingen.

Optie 2:

Stop met het innemen van de witte werkzame tabletten en begin met de gele placebotabletten voor maximaal 3 dagen, zodat het totale aantal placebotabletten plus vergeten witte werkzame tabletten niet meer is dan 4. Als u klaar bent met het innemen van de gele placebotabletten, begint u met de volgende doordrukstrip.

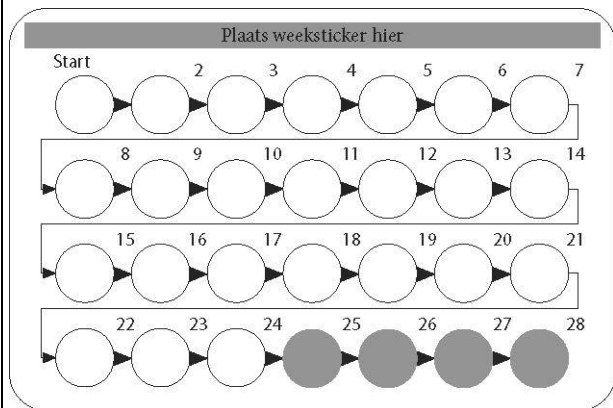
Als u zich niet kunt herinneren hoeveel witte werkzame tabletten u bent vergeten, volg dan de eerste optie, gebruik dan een aanvullend barrièrevoorbehoedsmiddel, bijvoorbeeld een condoom, als extra voorzorgsmaatregel, totdat u uw tabletten 7 dagen achter elkaar correct heeft ingenomen en neem contact op met uw arts (omdat u mogelijk niet beschermd bent geweest tegen zwangerschap).

Als u witte werkzame tabletten van een doordrukstrip bent vergeten in te nemen en de verwachte maandelijkse bloeding uitblijft in de dagen dat u de gele placebotabletten van dezelfde doordrukstrip inneemt, kunt u zwanger zijn. U moet contact opnemen met uw arts voordat u met de volgende doordrukstrip begint.

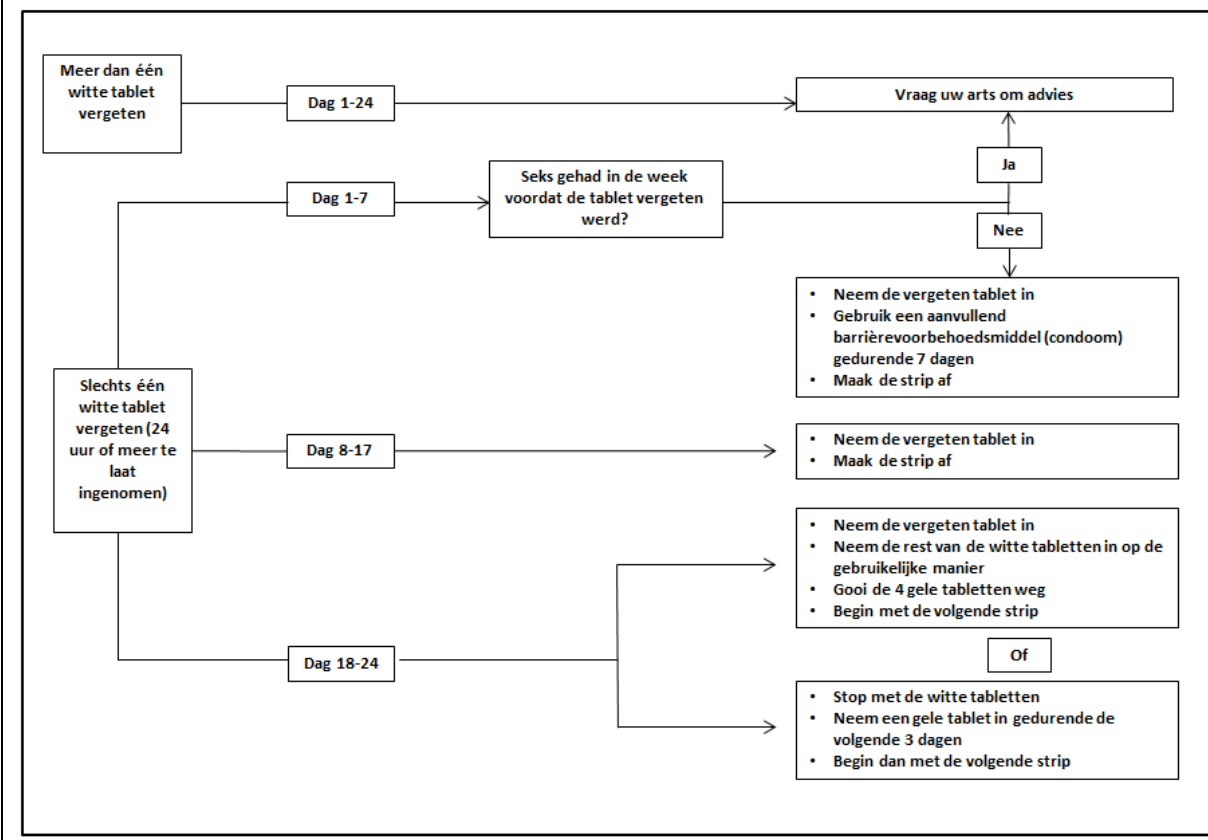
Het volgende advies geldt alleen als er gele placebotabletten vergeten zijn

De laatste 4 gele tabletten in de vierde rij zijn placebotabletten en bevatten geen werkzame stoffen. Als u een van deze tabletten bent vergeten in te nemen, is de bescherming van Zoely tegen zwangerschap niet afgenomen. Gooi de gele placebotablet(ten) die u bent vergeten weg en begin op het gebruikelijke tijdstip met het innemen van de tabletten uit de volgende doordrukstrip.

Afbeelding



Schema als u witte werkzame tabletten 24 uur of meer te laat heeft ingenomen



Als u moet overgeven of ernstige diarree heeft

Als u binnen 3 tot 4 uur na inname van een witte werkzame tablet overgeeft, of als u ernstige diarree heeft, is er een kans dat de werkzame stof in de Zoely tabletten niet volledig in uw lichaam is opgenomen. De situatie is vergelijkbaar met het vergeten van een witte werkzame tablet. Na overgeven of diarree, moet u zo snel mogelijk nog een witte werkzame tablet van een reserve doordrukstrip innemen, indien mogelijk *binnen 24 uur* na het gebruikelijke tijdstip waarop u de pil inneemt. Neem de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip. Als dit niet mogelijk is, of als 24 uur of meer voorbij zijn, moet u het advies opvolgen onder 'Bent u vergeten dit middel in te nemen?'. Als u ernstige diarree heeft, vertel dit dan aan uw arts.

De gele tabletten zijn placebotabletten waar geen werkzame stoffen in zitten. Als u overgeeft of ernstige diarree heeft binnen 3 tot 4 uur na inname van een gele placebotablet, is de bescherming van Zoely tegen zwangerschap niet afgenomen.

Als u uw menstruatie wilt uitstellen

Het wordt niet aangeraden, maar u kunt uw menstruatie uitstellen door de gele placebotabletten in de vierde rij niet in te nemen en direct door te gaan met een nieuwe doordrukstrip van Zoely. U kunt een lichte of menstruatie-achtige bloeding krijgen in de periode dat u deze tweede doordrukstrip gebruikt. Wanneer u wilt dat uw menstruatie begint tijdens de tweede doordrukstrip, stopt u met het innemen van de witte werkzame tabletten en begint u met het innemen van de gele placebotabletten. Maak deze tweede doordrukstrip af door de 4 gele placebotabletten in te nemen en begin dan met de volgende (derde) doordrukstrip.

Als u niet zeker weet wat u moet doen, vraag het dan aan uw arts of apotheker.

Als u de begin dag van uw menstruatie wilt veranderen

Als u de tabletten volgens voorschrift inneemt, dan begint uw menstruatie tijdens de placebodagen. Als u deze dag moet veranderen, maak het aantal placebodagen (dagen dat u de gele placebotabletten inneemt) dan minder, maar maak dit aantal nooit hoger (4 is het maximum). Bijvoorbeeld, als u op vrijdag met de gele placebotabletten begint en u wilt dit naar dinsdag veranderen (3 dagen eerder), dan moet u 3 dagen eerder dan gebruikelijk met een nieuwe doordrukstrip beginnen. Het kan zijn dat u geen bloeding heeft tijdens deze kortere periode dat u de gele placebotabletten gebruikt. In de periode dat u de volgende doordrukstrip gebruikt kunt u wel last krijgen van lichte of menstruatie-achtige bloedingen op de dagen dat u de witte werkzame tabletten gebruikt.

Als u niet zeker weet wat u moet doen, vraag het dan aan uw arts of apotheker.

Als u last heeft van onverwacht bloedverlies

Bij alle combinatiepillen kan zich tussentijds onregelmatig vaginaal bloedverlies (spotting of doorbraakbloedingen) voordoen tijdens de eerste gebruiksmaanden. Gebruik zo nodig een inlegkruisje, maar blijf uw tabletten volgens schema innemen. Dit onregelmatige vaginale bloedverlies houdt in de regel vanzelf op wanneer uw lichaam zich op de pil heeft ingesteld (meestal na ongeveer 3 maanden). Als u last houdt van tussentijds bloedverlies, als het bloedverlies heviger wordt of als het na enige tijd opnieuw begint, neem dan contact op met uw arts.

Als er een of meer menstruaties uitblijven

Uit klinisch onderzoek met Zoely is gebleken dat de gebruikelijke maandelijkse bloeding na dag 24 soms uitblijft.

- Als u alle tabletten volgens voorschrift heeft ingenomen en als u niet heeft overgegeven, geen ernstige diarree heeft gehad of andere geneesmiddelen heeft gebruikt, is het zeer onwaarschijnlijk dat u zwanger bent. Blijf Zoely volgens schema innemen. Zie ook rubriek 3 'Als u moet overgeven of ernstige diarree heeft' of rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.
- Als u **niet** alle tabletten volgens voorschrift heeft ingenomen of als de verwachte bloeding twee keer achter elkaar uitblijft, kunt u zwanger zijn. Neem direct contact op met uw arts. Begin niet met de volgende doordrukstrip van Zoely voordat uw arts heeft vastgesteld dat u niet zwanger bent.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U mag op elke willekeurige dag stoppen met het innemen van Zoely. Als u niet zwanger wilt worden, vraag uw arts dan eerst om advies over andere anticonceptiemethoden.

Als u wilt stoppen met Zoely vanwege een kinderwens, kunt u het beste wachten totdat u een natuurlijke menstruatie heeft gehad voordat u probeert om zwanger te worden. Dit zal het gemakkelijker voor u maken om de uitgerekende datum vast te stellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u een bijwerking krijgt, vooral als deze ernstig is of lang aanhoudt, of als er

een verandering komt in uw gezondheid waarvan u denkt dat dit door Zoely komt, neem dan contact op met uw arts.

Alle vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken hebben een hoger risico op bloedstolsels in de aderen (veneuze trombo-embolie (VTE)) of bloedstolsels in de slagaderen (arteriële trombo-embolie (ATE)). Zie voor meer informatie over de verschillende risico's van het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen rubriek 2, 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?'.

De onderstaande bijwerkingen zijn in verband gebracht met het gebruik van Zoely:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruiksters):

- acne
- menstratieveranderingen (bijvoorbeeld het uitblijven van de menstruatie of onregelmatige menstruatie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruiksters):

- minder zin in seks; depressie/neerslachtige stemming; stemmingsveranderingen
- hoofdpijn of migraine
- misselijkheid
- zware menstruatie, pijnlijke borsten, pijn in de onderbuik
- gewichtstoename

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruiksters):

- toegenomen eetlust, vochtophoping (oedeem)
- opvliegers
- opgezwollen buik
- meer zweten, haaruitval, jeuk, droge huid, vette huid
- zwaar gevoel in de ledematen
- regelmatige, maar heel lichte menstruaties, grotere borsten, knobbel/zwelling in de borst, melkproductie zonder zwanger te zijn, premenstrueel syndroom, pijn bij het vrijen, droogheid van de vagina of vulva, baarmoederkrampen
- prikkelbaarheid
- verhoogde leverenzymwaarden

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruiksters):

- schadelijke bloedstolsels in een ader of slagader, bijvoorbeeld:
 - in een been of voet (bijvoorbeeld diepe veneuze trombose)
 - in een long (bijvoorbeeld longembolie)
 - hartaanval
 - beroerte
 - tijdelijke beroerte-achtige verschijnselen die transient ischaemic attack (TIA) worden genoemd
 - bloedstolsels in de lever, maag/darm, nieren of ogen.

De kans dat u een bloedstolsel krijgt kan groter zijn als u een andere aandoening heeft die dit risico verhoogt. (Zie rubriek 2 voor meer informatie over de aandoeningen die het risico op bloedstolsels verhogen en de verschijnselen van een bloedstolsel.)

- verminderde eetlust
- meer zin in seks
- aandachtsstoornis
- droge ogen, contactlensintolerantie
- droge mond
- geelbruine pigmentvlekken, vooral in het gezicht, overmatige haargroei
- vaginale geur, ongemak in de vagina of vulva
- honger

- galblaasaandoening.

Allergische (overgevoeligheids-)reacties zijn gemeld bij gebruikers van Zoely, maar op basis van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet bepaald worden.

In rubriek 3 ‘Wanneer en hoe moet u de tabletten innemen?’, ‘Als u last heeft van onverwacht bloedverlies’ en ‘Als er een of meer menstruaties uitblijven’ staat meer informatie over de mogelijke bijwerking menstruatieveranderingen (bijvoorbeeld uitblijven van de menstruatie of onregelmatige menstruatie) tijdens het gebruik van Zoely.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doordrukstrip en doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel combinatiepillen (waaronder Zoely tabletten) die niet meer nodig zijn, niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. De hormonale werkzame stoffen in de tablet kunnen schadelijke effecten hebben als zij in het aquatisch milieu (oppervlakte-, grond- en drinkwater) terechtkomen. De tabletten moeten ingeleverd worden bij een apotheek of op een andere veilige manier worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Deze maatregelen zullen helpen om het milieu te beschermen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn: nomegestrolacetaat en oestradiol.
Witte werkzame filmomhulde tabletten: elke tablet bevat 2,5 mg nomegestrolacetaat en 1,5 mg oestradiol (als hemihydraat).
Gele filmomhulde placebotabletten: de tablet bevat geen werkzame stoffen.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern (witte werkzame filmomhulde tabletten en gele filmomhulde placebotabletten)
lactosemonohydraat (zie ook rubriek 2 ‘Zoely bevat lactose’), microkristallijne cellulose (E460), crospovidon (E1201), talk (E553b), magnesiumstearaat (E572) en colloïdaal watervrij silica
Tabletomhulling (witte werkzame filmomhulde tabletten)
polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 3350 en talk (E553b)
Tabletomhulling (gele filmomhulde placebotabletten)
polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk (E553b), geel ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Zoely eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De werkzame filmomhulde tabletten zijn wit en rond. De tabletten zijn aan beide zijden gecodeerd met ‘ne’.

De filmomhulde placebotabletten zijn geel en rond. De tabletten zijn aan beide zijden gecodeerd met 'p'.

Zoely wordt geleverd in doordrukstrips met 28 filmomhulde tabletten (24 witte werkzame filmomhulde tabletten en 4 gele filmomhulde placebotabletten), verpakt in een kartonnen doos. Verpakkingsgrootten: 28, 84, 168 en 364 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Nomegestrolacetaat (NOMAC) en chloormadinonacetaat (CMA) zijn progestinederivaten met antigonadotrope effecten. Beide progestinen vertonen een aanvullende anti-oestrogene maar ook anti-androgene werking. De anti-androgene werking ervan bleek gelijk te zijn aan 30 % (CMA) en 90 % (NOMAC) ten opzichte van cyproteronacetaat (CPA), dat is aangewezen als referentieproduct voor anti-androgene progestine en 100 % anti-androgene activiteit vertoont bij gecastreerde, met androgenen behandelde ratten (Kuhl 2005).

De goedgekeurde indicaties voor nomegestrolacetaat en chloormadinonacetaat als monotherapie of in combinatie met estradiol of ethinylestradiol verschillen naargelang de sterkte en per land. In het algemeen zijn ze geïndiceerd voor gynaecologische en menstruatiegerelateerde stoornissen, hormoonsubstitutie therapie en, in lagere doses, als hormonale anticonceptie.

Een meningeoom is een zeldzame hersentumor die zich vormt vanuit de hersenvliezen. Hoewel de meeste meningeomen goedaardige tumoren zijn, kan de intracraniale locatie ervan ernstige en potentieel dodelijke gevolgen hebben. Bij vrouwen is de kans op een meningeoom ongeveer tweemaal zo groot als bij mannen, wat erop lijkt te wijzen dat geslachtshormonen een rol spelen in de fysiopathologie.

Het risico op meningeoom in verband met het gebruik van nomegestrolacetaat is sinds 2018 bekend. Dit risico is toen besproken in het kader van de beoordeling van het periodieke veiligheidsverslag (PSUSA) met betrekking tot middelen die nomegestrol voor monotherapie bevatten (PSUSA/00002181/201801) en opgenomen in de productinformatie (PI). Intussen werd in sommige publicaties melding gemaakt van gevallen van meningeoomregressie na stopzetting van de behandeling met nomegestrol, wat erop duidt dat het geneesmiddel een hormonale/progestinegerelateerde rol speelt bij de groei van deze tumoren. Daarnaast werd het risico besproken in het kader van de PSUSA-beoordeling van nomegestrol in combinatie met estradiol (PSUSA/00002182/201801), wat leidde tot wijzigingen in de PI om nauwlettend toezicht op meningeomen aan te bevelen bij gebruik van dergelijke middelen als hormoonsubstitutie therapie (HST). De PI van Zoely werd gewijzigd om dit risico te vermelden.

In verband met geneesmiddelen die chloormadinonacetaat bevatten werd in 2019 in Frankrijk een toename van het aantal gevallen van meningeoom waargenomen. Naar aanleiding daarvan werden er op nationaal niveau aanvullende risicobeperkende maatregelen ingevoerd, onder meer in de vorm van wijzigingen in de PI van alle middelen die 5 en 10 mg chloormadinon bevatten om het risico op meningeoom erin op te nemen.

Om het verband tussen chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat enerzijds en het risico op meningeoom anderzijds verder te verduidelijken, heeft de Franse groep EPI-PHARE twee farmacoepidemiologische studies uitgevoerd (Nguyen et al. 2021) op basis van gegevens van het SNDS (Système national des données de santé – Frans nationaal systeem voor gezondheidsgegevens). De resultaten wezen op een verhoogd risico op meningeoom naargelang de dosering en de duur van de behandeling met nomegestrolacetaat of chloormadinonacetaat.

Op 22 september 2021 zette de Franse nationale bevoegde instantie (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) daarom een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking, en verzocht zij het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) de gevolgen van de bovenstaande bedenkingen voor de baten-ricoverhouding van middelen die nomegestrolacetaat bevatten en middelen die chloormadinonacetaat bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft op 7 juli 2022 een aanbeveling aangenomen, die vervolgens is beoordeeld door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

De werkzaamheid van chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat – ook in combinatie met ethinylestradiol of estradiol – bij de goedgekeurde indicaties is beoordeeld op het moment van goedkeuring in het kader van de centrale en nationale procedures ter verlening van handelsvergunningen, en wordt geacht vast te staan.

Dankzij de twee recente cohortstudies die zijn uitgevoerd door Nguyen et al.(2021) met als doel het werkelijke effect van langdurig CMA- of NOMAC-gebruik op het risico op meningeoom bij vrouwen te beoordelen, is de bestaande kennis verrijkt met duidelijk gedefinieerde, gestructureerde langetermijngegevens op basis van administratieve gezondheidsinformatie van het SNDS, die ongeveer 99 % van de Franse bevolking beslaat. De resultaten wezen op een verhoogd risico op intracranieële meningeomen na blootstelling aan CMA of NOMAC bij een hoge cumulatieve dosis en een langere blootstellingsduur, met potentiële afname na stopzetting van het gebruik van CMA of NOMAC. De sterke onderlinge verbondenheid, de in grote mate dosisafhankelijke effecten en de waargenomen risicoterugval na stopzetting van de behandeling gedurende ten minste één jaar, staven het verband tussen blootstelling aan CMA/NOMAC en een verhoogd risico op meningeoom.

Een analyse van gevallen na het in de handel brengen wijst ook op een verhoogd risico op meningeoom bij langdurig gebruik van hooggedoseerde middelen (CMA 5-10 mg en NOMAC 3,75-5 mg) voor verschillende indicaties. In de meeste gemelde gevallen in verband met CMA werd het middel gebruikt voor de indicatie endometriose. In verband met NOMAC werd het grootste aantal gevallen gemeld in het kader van off-labelgebruik (anticonceptie en endometriose), gevolgd door de goedgekeurde behandeling van leiomyoom in de uterus en hevige menstruatiebloedingen.

Daarnaast kwamen er bij een EudraVigilance-analyse van de prevalentie van meningeomen bij patiënten die geneesmiddelen met CMA of NOMAC nemen, 359 casussen naar voren in verband met middelen die CMA bevatten en 461 casussen in verband met middelen die NOMAC bevatten. Het ging in nagenoeg elk geval om vrouwen, meestal tussen 40 en 60 jaar oud. De gevallen werden voornamelijk in Frankrijk gemeld en er was sprake van een sterke toename in 2019. Er werden slechts enkele gevallen gemeld die betrekking hadden op combinatiemiddelen met een lage dosis NOMAC, zoals Zoely.

Geneesmiddelen die een lage dosis CMA (1-2 mg) of een lage dosis NOMAC (2,5 mg) bevatten

Het risico op meningeoom bij gebruik van CMA of NOMAC is in het verleden al erkend en wordt in de PI momenteel als volgt weergegeven:

- middelen met een lage dosis CMA voor monotherapie: contra-indicatie voor patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen;
- combinatiemiddelen met een lage dosis NOMAC: contra-indicatie voor patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen en een waarschuwing over het risico op meningeoom.

Hoewel in het kader van de beoordeling geen specifiek verhoogd risico in verband met het gebruik van laaggedoseerde middelen kon worden vastgesteld, wordt opgemerkt dat patiënten soms gedurende lange tijd aan lage doses kunnen worden blootgesteld en dat het risico op meningeoom in samenhang met laaggedoseerde middelen derhalve als mogelijk groot wordt beschouwd.

Aangezien het risico toeneemt naarmate de cumulatieve dosis hoger wordt, was het PRAC van oordeel dat een waarschuwing over dit risico moet worden opgenomen in de PI van middelen die een lage dosis CMA (1-2 mg) of NOMAC (2,5 mg) bevatten, en dat het gebruik van deze middelen moet worden gecontra-indiceerd voor patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen. Voor sommige middelen, zoals Zoely, waren in de PI al een contra-indicatie en een waarschuwing over het risico op meningeoom opgenomen. Het PRAC heeft echter aanbevolen in dit geval de eerder overeengekomen formulering verder te wijzigen op basis van de actuele kennis en te zorgen voor overeenstemming met de klasse. Daarnaast moet er voor geneesmiddelen die een lage dosis CMA of NOMAC bevatten een gerichte follow-upvragenlijst worden ingevoerd (als dat nog niet is gebeurd) met het oog op gevallen van meningeoom, om te zorgen voor kwalitatief hoogwaardige verslaglegging en om de beoordeling van de causaliteit in de toekomst te vergemakkelijken. Het PRAC heeft de belangrijkste punten van deze gerichte follow-upvragenlijst vastgesteld.

Geneesmiddelen die een hoge dosis CMA (5-10 mg) of een hoge dosis NOMAC (3,75-5 mg) bevatten

Hoewel er bij het gebruik van middelen die CMA bevatten slechts zelden melding wordt gemaakt van meningeoom, wordt het oorzakelijke verband tussen meningeomen en middelen met een hoge dosis CMA of een hoge dosis NOMAC geacht vast te staan. Op grond hiervan wordt geoordeeld dat de afweging van de baten en risico's voor behandelingsopties met hooggedoseerde geneesmiddelen moet worden beperkt tot situaties waarin andere maatregelen ongeschikt worden geacht, en dat de behandeling zelf moet worden beperkt tot de laagste werkzame dosis en de kortst mogelijke duur. Daarnaast moet in de PI een contra-indicatie voor patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen worden opgenomen, evenals een waarschuwing dat patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van meningeoom en dat de behandeling moet worden stopgezet als een meningeoom wordt aangetroffen. Daarnaast adviseerde het PRAC om in de PI te verwijzen naar informatie over de resultaten van de twee epidemiologische studies van Nguyen et al.

In het kader van de onderhavige beoordeling is het PRAC nagegaan of het nodig was om MRI-controles van patiënten vóór en regelmatig tijdens de behandeling met CMA of NOMAC aan te bevelen. Gezien de last die dit zou meebrengen voor individuele patiënten en het zeer grote aantal MRI-scans dat zou moeten worden uitgevoerd om één enkel geval van meningeoom vast te stellen bij een patiënt zonder symptomen, vanwege de lage incidentie van meningeomen bij het gebruik van CMA/NOMAC, was het PRAC echter van oordeel dat deze maatregel niet evenredig zou zijn.

Gelet op de bevindingen van de studies die zijn uitgevoerd door Nguyen et al., dienen professionele zorgverleners via een rechtstreeks schrijven (DHPC) te worden herinnerd aan de waarschuwing en de contra-indicatie voor alle middelen met betrekking tot het risico op meningeoom en te worden geïnformeerd over de nieuwe beperkingen die zijn opgelegd aan het gebruik van middelen die een hoge dosis CMA of NOMAC bevatten. Dit DHPC moet door de vergunninghouders in elke lidstaat gezamenlijk worden verspreid onder endocrinologen, gynaecologen, huisartsen, wetenschappelijke genootschappen en andere op nationaal niveau nader te definiëren doelgroepen.

Tot slot heeft het PRAC de noodzaak beoordeeld van aanvullende activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking om de doeltreffendheid van de voorgestelde risicobeperkende maatregelen te evalueren. Wat dat betreft was het van mening dat alle vergunninghouders het voorschrijfgedrag en het bewustzijn van voorschrijvers moeten analyseren en de effectiviteit van de nieuwe risicobeperkende maatregelen in de volgende periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor de respectieve werkzame stoffen moeten beoordelen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat het PRAC:

- de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor alle middelen die chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat bevatten in aanmerking heeft genomen;
- de beschikbare gegevens over het risico op meningeom tijdens of na het gebruik van geneesmiddelen die chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat bevatten – als monotherapie of in combinatie met andere middelen – heeft onderzocht, in het bijzonder de verrichte epidemiologische studies (waaronder de studies van de Franse ziektekostenverzekering – CNAM), evenals meldingen van gevallen na het in de handel brengen en gegevens die door de vergunninghouders zijn ingediend;
- op basis van de gegevens tot de conclusie is gekomen dat het absolute risico op meningeom als gevolg van behandeling met middelen die chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat bevatten laag blijft, maar dat het risico toeneemt naarmate de cumulatieve dosis hoger wordt en de behandeling met chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat langer duurt, waarbij het PRAC ook opmerkte dat het risico op meningeom na stopzetting van de behandeling mogelijk afneemt;
- derhalve heeft aanbevolen dat behandelingen aan de hand van middelen met hoge doses chloormadinonacetaat (5-10 mg) of nomegestrolacetaat (3,75-5 mg) worden beperkt tot situaties waarin alternatieve behandelingen of maatregelen ongeschikt worden geacht, alsook dat de behandeling zelf moet worden beperkt tot de laagste werkzame dosis en de kortst mogelijke duur, waarbij het PRAC ook de aanbeveling heeft gedaan om deze hooggedoseerde middelen te contra-indiceren voor patiënten met meningeom of een voorgeschiedenis van meningeomen;
- daarnaast heeft geconcludeerd dat, hoewel er geen specifiek verhoogd risico op meningeom werd vastgesteld na het gebruik – als monotherapie of in combinatie met andere middelen – van geneesmiddelen met een lage dosis chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat, er niet mag worden vergeten dat patiënten soms gedurende lange tijd aan lage doses kunnen worden blootgesteld en het risico toeneemt naarmate de cumulatieve dosis chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat hoger wordt, waardoor het PRAC heeft aanbevolen om voor patiënten met meningeom of een voorgeschiedenis van meningeomen ook middelen te contra-indiceren die een lage dosis chloormadinonacetaat (1-2 mg) of nomegestrolacetaat (2,5 mg) bevatten;
- de aanbeveling heeft gedaan om de productinformatie over geneesmiddelen die chloormadinonacetaat dan wel nomegestrolacetaat bevatten verder bij te werken op basis van de actuele kennis over het risico op meningeom, en
- heeft aanbevolen dat alle houders van een vergunning voor het in de handel brengen van de betrokken middelen de doeltreffendheid van de nieuwe risicobeperkende maatregelen in de komende PSUR's voor de respectieve werkzame stoffen beoordelen,

heeft het PRAC geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van middelen die chloormadinonacetaat dan wel nomegestrolacetaat bevatten gunstig blijft, mits de bovenstaande wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie.

Er wordt een DHPC verspreid om professionele zorgverleners te informeren over de voornoemde aanbevelingen.

Als gevolg daarvan beveelt het PRAC aan de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die chloormadinonacetaat dan wel nomegestrolacetaat bevatten te wijzigen.

Advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Als gevolg hiervan stelt het CHMP zich op het standpunt dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die nomegestrol dan wel chloormadinon bevatten gunstig blijft, mits de bovenstaande wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie en de vergunningsvoorwaarden.

Het CHMP beveelt daarom aan de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die nomegestrol dan wel chloormadinon bevatten te wijzigen.