

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoya 100 mikrogramů / 20 mikrogramů obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Aktivní tablety

Jedna obalená tableta obsahuje 100 mikrogramů levonorgestrelu a 20 mikrogramů ethinylestradiolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna obalená tableta obsahuje 31,0 mg laktosy a 19,7 mg sacharosy

Neaktivní tablety

Tablety neobsahují žádné léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna obalená tableta obsahuje 44,0 mg laktosy a 19,5 mg sacharosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Aktivní tablety (21 tablet): obalené tablety

Bílá, lesklá, obalená tableta bez zápachu s hladkým povrchem, o průměru 5,7 mm a tloušťce 3,8 mm.

Neaktivní tablety (7 tablet): obalené tablety

Světle hnědá obalená tableta s hladkým povrchem o průměru 5,6 mm a tloušťce 3,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Zoya má být provedeno po zvážení aktuálních rizikových faktorů ženy, zejména faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE) a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Zoya v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální antikoncepce (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacientka nemá zahájit ani pokračovat v užívání přípravku Zoya, pokud ví nebo má podezření, že je těhotná

Dávkování

Jak se přípravek Zoya užívá

Tablety se musí užívat v pořadí uvedeném na obalu každý den přibližně ve stejnou dobu s trochou tekutiny podle potřeby. Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě následujících dní, počínaje prvním dnem menstruačního cyklu. Užívá se 21 aktivních tablet a následně 7 tablet placeba.

Antikoncepční ochrana začíná okamžitě. Užívání tablet je nepřetržité, což znamená, že další balení přípravku Zoya následuje okamžitě bez přestávky.

Každé další balení se začíná užívat v den po užití poslední tablety z předchozího balení. Během užívání neaktivních tablet dochází ke krvácení z vysazení. To obvykle začíná 2.–3. den po zahájení užívání neaktivních tablet a nemusí skončit před zahájením užívání dalšího balení.

Jak zahájit užívání přípravku Zoya

- *Bez předchozího užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)*
Užívání tablet musí začít 1. den přirozeného cyklu ženy (tj. první den menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2.-7. dne, ale doporučuje se použít navíc během 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu antikoncepce (jako jsou kondomy a spermicidy).
- *Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinované perorální antikoncepce (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)*
Žena má začít užívat přípravek Zoya nejlépe hned v den následující po dni, kdy užila poslední aktivní tabletu předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání neaktivních tablet placeba předchozího COC. Pokud žena používala vaginální kroužek nebo transdermální náplast, má začít užívat přípravek Zoya nejlépe v den vyjmutí kroužku či sejmutí náplasti, avšak nejpozději v den, na který by připadla další aplikace těchto prostředků.
- *Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka, injekce, implantát) nebo z intrauterinního systému uvolňujícího progestagen (IUS)*
Žena může přejít kterýkoli den z výlučně progestogenové pilulky (z implantátu nebo IUS) v den vyjmutí kroužku nebo sejmutí náplasti, z injekční aplikace v den, na který by připadala další injekce), ale měla by být poučena o dodatečném používání bariérové metody po dobu prvních 7 dní užívání tablet.
- *Po přerušení těhotenství v prvním trimestru*
Žena může přípravek Zoya začít užívat okamžitě. Pokud tak učiní, není zapotřebí, aby používala doplňkové kontracepční metody.
- *Po porodu nebo po přerušení těhotenství ve druhém trimestru*
Protože riziko tromboembolických příhod je zvýšené v období bezprostředně po porodu, perorální antikoncepce nemá být zahájena dříve než 28 dní po porodu u nekojících žen nebo po potratu ve druhém trimestru. Během prvních 7 dnů užívání se také má používat nehormonální antikoncepční metoda. Pokud však již k pohlavnímu styku došlo, je třeba vyloučit těhotenství nebo musí žena počkat na první menstruaci.

Kojení viz bod 4.6.

Doba užívání

Přípravek Zoya lze užívat, pokud je žádoucí hormonální metoda antikoncepce a pokud přínosy hormonální antikoncepce převažují nad zdravotními riziky (pravidelné kontroly viz bod 4.4).

Postup při vynechání tablet

Následující doporučení se týkají pouze vynechání aktivních tablet. Přípravek Zoya obsahuje nízké dávky obou hormonů a v důsledku toho je rozpětí antikoncepční účinnosti při vynechání pilulky úzké.

Pokud se uživatelka zpozdila s užíváním kterékoli tablety **o méně než 12 hodin**, nesnižuje se antikoncepční ochrana. Žena musí tabletu užít ihned, jakmile si vzpomene, a další tablety pak užít v obvyklou dobu.

Pokud se uživatelka zpozdila s užíváním kterékoli tablety **o více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana může být snížena. Postup při vynechání tablet se může řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů;
2. aby bylo dosaženo odpovídající suprese hypothalamo-hypofýzo-ovariální osy, je třeba 7 dnů nepřerušovaného užívání tablet.

V souladu s tím lze v každodenní praxi poskytnout následující doporučení:

- **1. týden (den 1–7)**

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu ihned, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc má po dobu následujících 7 dní používat bariérovou antikoncepční metodu, například kondom. Pokud během předchozích 7 dnů došlo k pohlavnímu styku, je třeba vzít v úvahu možné těhotenství. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu užívání neaktivních tablet, tím větší je riziko otěhotnění.

- **2. týden (den 8–14)**

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu ihned, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety správně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další antikoncepční opatření nejsou nutná. Pokud však vynechala více než 1 tabletu, doporučuje se ženě dodržovat zvláštní opatření po dobu 7 dnů.

- **3. týden (den 15–21)**

Existuje bezprostřední riziko snížené antikoncepční spolehlivosti v důsledku nadcházejícího 7denního období bez užívání tablet nebo intervalu užívání neaktivních tablet. Přesto je však stále možné předejít snížené antikoncepční ochraně úpravou režimu užívání tablet. Při dodržení jedné z následujících dvou možností proto není nutné používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů, které předcházely první vynechané tabletě žena užíla všechny tablety správně. Pokud tomu tak není, musí postupovat podle první z následujících dvou možností a použít navíc další zvláštní opatření po dobu následujících 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu ihned, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Další balení přípravku Zoya musí být zahájeno okamžitě po využívání aktivních tablet ze současného balení, tj. mezi baleními není žádný interval pro tablety s placebem. Je nepravděpodobné, že by uživatelka měla krvácení z vysazení až do konce využívání druhého balení, ale ve dnech užívání se u ní může objevit špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze taky doporučit, aby přestala užívat tablety ze stávajícího blistru. Poté má mít interval s neaktivními tabletami až 7 dní, včetně dnů, kdy tablety vynechala, a následně pokračovat s dalším blistrem.

Pokud žena zapomněla užít tablety a následně se nedostavilo krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet nebo intervalu neaktivních tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (např. zvracení nebo průjem) nemusí být absorpce úplná a je zapotřebí použít další antikoncepční opatření. Pokud dojde během 3–4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Novou tabletu je nutno užít, pokud možno do 12 hodin od obvyklé doby užívání tablet. Pokud uplyne více než 12 hodin, platí doporučení týkající se vynechaných tablet, jak je uvedeno v bodu 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Pokud žena nechce měnit svůj běžný režim užívání tablet, musí si vzít další tabletu (tablety) z jiného blistru. V případě přetrvávajících nebo opakujících se gastrointestinálních obtíží je třeba použít i nehormonální antikoncepční metody a informovat lékaře.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Chce-li žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Zoya bez užívání placebo tablet. Takto lze pokračovat dle přání uživatelky až do využívání druhého blistru. Během nepřetržitého užívání může žena zaznamenat krvácení z průniku nebo špinění. V normálním režimu užívání přípravku Zoya se potom pokračuje po obvyklém 7denním období bez užívání aktivních tablet.

Pokud si chce žena přesunout začátek periody na jiný den v týdnu, než na který je zvyklá při současném režimu užívání, doporučuje se zkrátit nadcházející interval bez užívání aktivních tablet o tolik dnů, kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím vyšší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení a že se během užívání následujícího balení objeví krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddalování periody).

Zvláštní skupiny uživatelů

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek není určen k použití u dětí.

Bezpečnost a účinnost byly hodnoceny u subjektů ve věku 18 let a starších.

Starší ženy

Přípravek Zoya není indikován po menopauze.

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Zoya u žen s poruchou funkce ledvin nebylo studováno.

Porucha funkce jater

Použití přípravku Zoya u žen s poruchou funkce jater nebylo studováno. Použití u žen s akutním onemocněním nebo rakovinou jater je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC) se nesmí používat u následujících stavů uvedených níže. Pokud se kterýkoli z těchto stavů objeví poprvé během užívání COC, musí se užívání přípravku okamžitě přerušit.

- Stávající nebo suspektní těhotenství
- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - Žilní tromboembolismus – současný (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza DVT nebo plicní embolie);
 - Známa dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S;
 - Velký chirurgický výkon s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4);
 - Vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - Arteriální tromboembolismus – současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - Cerebrovaskulární onemocnění – současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - Známa hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
- Současná nebo předchozí pankreatitida, pokud je spojena se závažnou hypertriacylglycerolemií;
- Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám (Dubinův-Johnsonův syndrom a Rotorův syndrom);
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních tumorů (benigní nebo maligní);

- Známé nebo suspektní malignity ovlivněné pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů);
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou;
- Amenorea s nediagnostikovanou příčinou;
- Přípravek Zoya je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5);
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Důvody pro okamžité ukončení užívání přípravku Zoya (viz bod 4.3):

- došlo k těhotenství nebo podezření na něj
- první známky flebitidy nebo známky možné trombózy (také retinální trombóza), embolie nebo infarktu myokardu (viz Upozornění níže)
- trvale zvýšený krevní tlak na hodnoty nad 140/90 mmHg. Opětovné užívání COC lze zvážit, jakmile se hodnoty krevního tlaku po antihypertenzní léčbě normalizují
- plánovaná operace (nejméně 4 týdny před) a/nebo prodloužená imobilizace (např. úraz). Užívání COC nemá být obnoveno dříve než 2 týdny po kompletní remobilizaci
- nástup nebo zhoršení migrény
- pokud jsou bolesti hlavy neobvykle časté, přetrvávající nebo závažné nebo se rozvinou náhlé fokální neurologické příznaky (možné první známky cévní mozkové příhody)
- silná bolest horní poloviny břicha, zvětšená játra nebo známky intraabdominálního krvácení (možné známky jaterního tumoru)
- výskyt žloutenky, hepatitidy, generalizovaného svědění, cholestázy nebo abnormálních hodnot jaterních funkcí. Při poruše jaterních funkcí jsou steroidní hormony metabolizovány ve snížené míře
- akutní zhoršení diabetu mellitu
- nový výskyt nebo recidiva porfyrie

Onemocnění / rizikové faktory, které vyžadují zvláštní lékařský dohled:

- kouření
- ženy ve věku 35 a starší (viz „Upozornění“ níže)
- obezita
- onemocnění srdce a ledvin, protože ethinylestradiol může vést k zadržování tekutin
- povrchová flebitida, závažný sklon ke křečovým žilám, poruchy periferního prokrvení, protože tyto mohou být spojeny s výskytem trombózy
- zvýšený krevní tlak (nad 140/90 mmHg)
- migrény
- deprese
- epilepsie. Při zvýšené frekvenci epileptických záchvatů při užívání přípravku Zoya mají být zváženy jiné antikoncepční metody
- snížená glukózová tolerance / diabetes mellitus. Protože COC ovlivňují periferní inzulínovou rezistenci a glukózovou toleranci, může se požadovaná dávka inzulínu nebo jiných antidiabetik změnit
- poruchy metabolismu lipidů. Levonorgestrel může vést ke zvýšení LDL hladin. To může vést ke změně dávkování hypolipidemické léčby. U uživatelů s lipometabolickými poruchami může ethinylestradiol, estrogenní složka, vést ke zvýšení plazmatických hladin triacylglycerolů a následně k pankreatitidě a dalším komplikacím (viz bod 4.3). U žen s nekontrolovanou dyslipidemií mají být zváženy alternativní metody antikoncepce
- srpkovitá anémie

- chorea (Sydenhamova chorea)
- předchozí onemocnění jater
- onemocnění žlučníku
- děložní myomy
- chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)
- otoskleróza
- lupus erythematosus
- hemolytický uremický syndrom
- delší imobilizace (viz také „Upozornění“)

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být přínos COC oproti možným rizikům s ženou prodiskutován dříve, než se rozhodne přípravek používat. V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů musí žena kontaktovat svého lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, zda má být užívání COC ukončeno.

Tromboembolická onemocnění a další poruchy oběhové soustavy Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakéhokoli kombinovaného perorálního kontraceptiva zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jeho neužíváním.

Přípravky, které obsahují levonorgestrel, jako je Zoya, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Rozhodnutí používat přípravek Zoya, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Zoya, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání přípravku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po přestávce v užívání trvající 4 týdny nebo déle.

U žen, které nepoužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6² vyvine VTE během jednoho roku

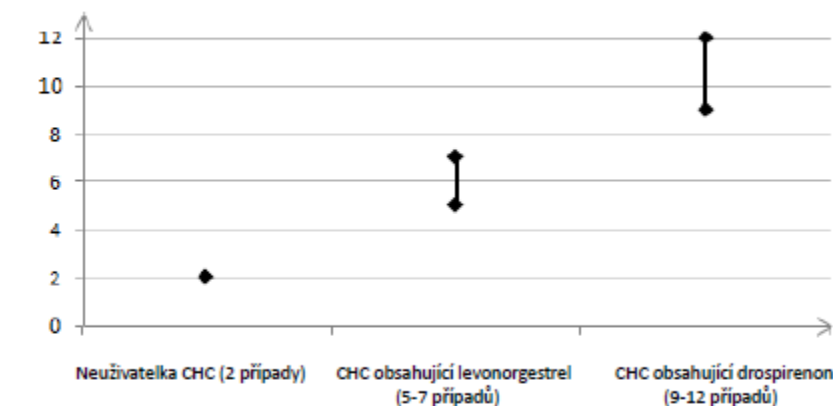
Tento počet VTE za rok je menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

¹Tyto incidence byly odhadnuty z celkových údajů epidemiologické studie s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahujícími levonorgestrel.

Počet příhod VTE na 10 000 žen na rok

Počet případů VTE



²Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro COC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

Velmi vzácně byl u uživatelek CHC hlášen výskyt trombózy v dalších cévách, např. v jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelek CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka níže). Přípravek Zoya je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na nohách a pánvi, neurochirurgický výkon nebo větší trauma	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Zoya nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	

Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida a srpkovitá anemie.
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství, a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojе nebo při chůzi
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka níže). Přípravek Zoya je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále

	kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Tumory

Rakovina děložního hrdla

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko rakoviny děložního hrdla u dlouhodobých uživatelů COC (> 5 let), ale stále přetrvávají spory o tom, do jaké míry lze toto zjištění přičíst účinkům sexuálního chování a dalším faktorům, jako je lidský papilomavirus (HPV).

Rakovina prsu

Metaanalýza výsledků 54 epidemiologických studií prokázala mírně zvýšené relativní riziko (RR = 1,24) diagnostikovaného karcinomu prsu u žen, které v současnosti užívají COC. Nadměrné riziko postupně klesá v průběhu 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, je nadměrný počet diagnóz rakoviny prsu u současných a nedávných uživatelů COC v poměru k celkovému riziku rakoviny prsu malý. Tyto studie neposkytují důkaz o příčinné souvislosti. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika může být časnější diagnóza u uživatelů COC, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

Onemocnění jater

Ve vzácných případech byly u uživatelůk COC hlášeny benigní tumory jater, a ještě vzácněji maligní tumory jater. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu intraabdominálnímu krvácení. Pokud se u žen užívajících COC objeví silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky intraabdominálního krvácení, je třeba v diferenciální diagnostice zvážit možnost tumoru jater.

Ostatní stavy

Ženy s hypertriacylglycerolemií nebo s tímto onemocněním v rodinné anamnéze mohou mít při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Krevní tlak

Přestože u mnoha žen užívajících COC bylo hlášeno mírně zvýšení krevního tlaku, klinicky významný nárůst krevního tlaku je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno okamžité přerušování užívání COC. Pokud během užívání COC u již existující hypertenze trvale zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo signifikantní zvýšení krevního tlaku adekvátně nereagují na antihypertenzní léčbu, musí být COC vysazena. Pokud je to považováno za vhodné, lze užívání COC obnovit, pokud lze antihypertenzní léčbou dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Psychiatrické poruchy

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je dobře známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to i krátce po zahájení léčby.

Angioedém

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Jaterní dysfunkce

Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí mohou vyžadovat přerušování užívání COC, dokud se markery jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám. Opakovaný výskyt cholestatické žloutenky a/nebo svědění souvisejícího s cholestázou, které se dříve vyskytly během těhotenství nebo během předchozího užívání pohlavních steroidů, vyžaduje ukončení užívání COC.

Cholestáza

U žen s cholestázou v anamnéze související s COC nebo u žen s cholestázou v předchozím těhotenství je pravděpodobnější, že se tento stav rozvine při užívání kombinované perorální antikoncepce. Pokud tyto pacientky dostávají kombinovanou perorální antikoncepci, mají být pečlivě sledovány a pokud se onemocnění opakuje, COC má být vysazena.

Chloasma

Občas se může objevit chloasma, zvláště u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženám se sklonem ke vzniku chloasmat se během užívání COC doporučuje vyhýbat se expozici slunečního nebo ultrafialového záření.

Oční choroby

Při užívání COC byly hlášeny případy trombózy retinálních cév, které mohou vést k částečné nebo úplné ztrátě zraku. Pokud se objeví příznaky, jako jsou změny vidění, protruze bulbu, diplopie, edém papily nebo vaskulární změny sítnice, kombinovaná perorální antikoncepce má být přerušena a je třeba okamžitě zjistit příčinu.

Jiné indikace

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a glukózovou toleranci, neexistují žádné důkazy o nutnosti měnit terapeutický režim u diabetiček, které užívají nízké dávky COC (obsahující < 0,05 mg ethinylestradiolu). Ženy s diabetem mají být pečlivě sledovány, zejména v časných fázích užívání COC.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Zoya se má s pacientkou sepsat kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a má být provedeno fyzikální vyšetření s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Žena má být upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze včetně rizika přípravku Zoya ve srovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Ženy mají být poučeny o tom, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci pro uživatelku a aby dodržovaly uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na zavedených praktických postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že perorální antikoncepce nechrání před infekcí virem HIV (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost přípravku Zoya může být snížena

- pokud jsou tablety zapomenuty
- v případě zvracení nebo průjmu (viz bod 4.2)
- při souběžném užívání některých dalších léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Pokud se COC a třezalka tečkovaná užívají současně, doporučuje se používat další nehormonální antikoncepční metoda (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

U všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), zvláště během prvních měsíců užívání. Z tohoto důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně 3 cyklů. Krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) bylo pozorováno u více než 50 % uživatelek perorální antikoncepce obsahující levonorgestrel/ethinylestradiol během prvních šesti cyklů podávání.

Pokud nepravidelnosti v krvácení přetrvávají nebo se objeví po období pravidelných cyklů, je třeba vzít v úvahu nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostická opatření k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu užívání neaktivních tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud se však COC neužívalo podle těchto pokynů před prvním vynechaným krvácením z vysazení nebo došlo k vynechání dvou krvácení z vysazení, musí být před pokračováním v užívání COC vyloučeno těhotenství.

Některé ženy mohou po vysazení perorální antikoncepce zaznamenat amenoreu nebo oligomenoreu, zvláště pokud tyto stavy existovaly před použitím. Ženy mají být o této možnosti informovány.

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu a sacharosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy nebo fruktosy, úplným nedostatkem laktázy, sacharázo-izomaltázovou deficiencí nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat (viz bod 2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: K zjištění možných interakcí je třeba se seznámit s preskripčními informacemi souběžně podávaných léků.

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Zoya

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a dalšími léčivými přípravky, které indukují jaterní enzymy, mohou mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepce.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jinou nehormonální metodu antikoncepce. Bariérová metoda antikoncepce má být používána po celou dobu souběžné léčby a následujících 28 dnů po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být zlikvidovány a ihned má být zahájeno užívání dalšího blistru COC.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena dlouhodobě léčena léky indukujícími enzymy, doporučuje se použít jinou spolehlivou nehormonální metodu antikoncepce.

V literatuře byly hlášeny tyto nežádoucí interakce:

Léky, které zvyšují gastrointestinální motilitu, jako je metoklopramid, mohou snižovat absorpci hormonů.

Látky, které zvyšují clearance COC (snižují účinky COC enzymovou indukcí), například:

barbituráty, rifampicin, rifabutin, antiepileptika (jako je barbexaklon, karbamazepin, fenytoin, primidon, oxkarbazepin, topiramát a felbamát), griseofulvin, modafinil a některé inhibitory proteázy (např. ritonavir). Rostlinné doplňky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nemají být užívány současně s přípravkem Zoya, protože antikoncepční účinnost přípravku Zoya může být snížena. Bylo hlášeno krvácení z průniku a náhodná těhotenství. Enzymová indukce může být pozorována až 2 týdny po ukončení léčby třezalkou tečkovanou.

Látky s variabilními účinky na clearance COC jako např. ritonavir, nevirapin

Při současném užívání s COC může mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy (např. indinavir) a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvýšit nebo snížit hladiny estrogenu nebo progestinu v plazmě. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Následující léčivé látky mohou zvýšit sérovou koncentraci pohlavních steroidů

- látky, které inhibují sulfataci ethinylestradiolu v gastrointestinální stěně, např. kyselina askorbová nebo paracetamol
- atorvastatin (zvyšuje AUC ethinylestradiolu o 20 %)
- léky, které inhibují mikrozomální enzymy v játrech (silné a středně silné inhibitory CYP3A4), jako jsou imidazolová antimykotika (např. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (např. clarithromycin, erythromycin, troleandomycin), diltiazem a grapefruitový džus mohou zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu a progestinu nebo obou hormonů.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací estrogenu nebo progesteronu nebo obou.

Bylo prokázáno, že dávky etorikoxibu 60-120 mg/den zvyšují plazmatické koncentrace ethinylestradiolu 1,4 až 1,6násobně, pokud se současně podává kombinovaná hormonální antikoncepce obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

Vliv přípravku Zoya na další léčivé přípravky

Troleandomycin může zvýšit riziko intrahepatální cholestázy, pokud je podáván souběžně s COC.

Levonorgestrel/ethinylestradiol může ovlivnit metabolismus dalších léků

- prostřednictvím inhibice jaterních mikrozomálních enzymů, což vede ke zvýšení sérových koncentrací léčivých látek, jako je diazepam (a některé další benzodiazepiny), cyklosporin, teofylin, melatonin, tizanidin a glukokortikoidy
- indukci jaterní glukuronidace vedoucí ke snížení sérových koncentrací, např. klofibrát, morfin, lorazepam (stejně jako některé další benzodiazepiny) a lamotrigin

In vitro je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2. V klinických studiích podávání hormonální antikoncepce obsahující ethinylestradiol nevedlo k žádnému nebo pouze malému zvýšení plazmatických koncentrací substrátů CYP3A4 (např. midazolamu). Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k slabému (např. theofylin) nebo střednímu (např. melatonin, tizanidin) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

Potřeba inzulínu nebo perorálních antidiabetik může být změněna v důsledku účinku na glukózovou toleranci.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Zoya před zahájením léčby těmito léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Zoya je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin (vazebných) proteinů např. kortikosteroidy vázající globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu cukrů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Zoya není indikován během těhotenství. Před zahájením užívání léčivého přípravku je nutné vyloučit těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Zoya dojde k otěhotnění, musí být léčivý přípravek okamžitě vysazen. Rozsáhlé epidemiologické studie neodhalily ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám, které užívaly COC před těhotenstvím, ani teratogenní účinek, pokud byly COC nechtěně užívány během těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Nežádoucí hormonální vliv na vývoj urogenitálního traktu nelze zcela vyloučit, ale většina současných epidemiologických studií nezamýšlené expozice plodu kombinacím progestin/estrogen neprokázala teratogenní nebo fetotoxické účinky.

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, protože může snížit množství a změnit složení mateřského mléka. Proto se užívání COC obecně nedoporučuje, dokud kojící matka úplně neodstaví své dítě. Malá

množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být během užívání COC vylučovány do mateřského mléka. Tato množství mohou mít vliv na kojené dítě.

Při opětovném zahájení léčby přípravkem Zoya je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko VTE během poporodního období (viz body 4.2 a 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zoya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Užívání kombinované perorální antikoncepce je spojeno se zvýšeným rizikem:

- arteriální a venózní tromboembolických onemocnění (např. žilní trombózy, plicní embolie, cerebrovaskulární příhody [ischemická a hemoragická cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka], infarkt myokardu)
- benigní nádory jater (např. fokální nodulární hyperplazie, jaterní adenomy)
- intraepiteliální cervikální novotvary a cervikální karcinom
- karcinom prsu

Další podrobnosti naleznete v bodě 4.4.

Nejčastějšími ($\geq 1/10$) nežádoucími účinky spojenými s užíváním přípravku Zoya jsou bolest hlavy (včetně migrény), špinění a průlomové krvácení.

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$
Infekce a infestace		Vaginitida, včetně kandidózy			
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					hepatocelulární karcinomy
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce, angioedém*, těžké anafylaktické/anafylaktoidní reakce s respiračními a oběhovými příznaky	
Poruchy metabolismu a výživy			Změny chuti k jídlu (zvýšit nebo snížení), intolerance glukózy		
Psychiatrické poruchy		Změny nálady,			

		včetně deprese; změny libida			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy (včetně migrény)	Nervozita, ospalost, závrať			
Poruchy oka				intolerance kontaktních čoček	
Cévní poruchy				venózní tromboembolis mus (VTE), arteriální tromboembolis mus (ATE)	
Gastrointestinální poruchy		nauzea, zvracení, bolest břicha	Břišní křeče, plynatost, průjem		
Poruchy jater a žlučových cest				Cholestatický ikterus	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné	Vyrážka, chloasma (i perzistující), hirsutismus, alopecie, kopřivka	erythema nodosum, erythema multiforme	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Bolest prsů, citlivost prsů, sekrece mléčné žlázy, dysmenorea, změny menstruačního cyklus, změny cervikální transformační zóny a cervikální sekrece, amenorea	Zvětšení prsů		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Retence tekutin, otok			
Vyšetření		Změny tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení)	Zvýšení krevního tlaku, změny hladiny lipidů v séru, včetně hypertriacylgl lycerolemie	Snížení hladiny kyseliny listové v séru**	

* Exogenně podávané estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

**** Hladiny kyseliny listové v séru mohou být léčbou s COC sníženy. V případě těhotenství, ke kterému dojde krátce po vysazení perorální antikoncepce, mohou být snížené hladiny folátu v séru klinicky významné.**

Dále byly během užívání kombinace ethinylestradiolu a levonorgestrelu hlášeny následující nežádoucí účinky (viz také bod 4.4). Frekvenci těchto nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

- optická neuritida (může způsobit částečnou nebo úplnou ztrátu zraku), trombóza retinálních cév
- zhoršení varixů
- pankreatitida se současnou závažnou hypertriacylglycerolemií
- ischemická kolitida
- poškození jater (např. hepatitida, jaterní dysfunkce)
- onemocnění žlučníku, včetně žlučových kamenů (COC mohou vést k výskytu onemocnění žlučníku nebo zhoršit stávající onemocnění žlučníku)
- hemolyticko-uremický syndrom
- herpes gestationis
- otoskleróza
- zhoršení onemocnění systémový lupus erythematosus
- zhoršení porfyrie
- zhoršení onemocnění chorea minor (Sydenhamova chorea)
- zhoršení deprese
- chronická zánětlivá onemocnění střev (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dosud nejsou žádné zkušenosti s předávkováním přípravkem Zoya. Na základě obecných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy se v tomto případě mohou vyskytnout příznaky: nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci; Progestiny a estrogeny, fixní kombinace
ATC kód: G03AA07

Přípravek Zoya je kombinovaná perorální antikoncepce, která obsahuje ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel.

Antikoncepční účinek COC je založen na kombinaci různých účinků. Nejdůležitější z těchto účinků je inhibice ovulace a změny cervikálního hlenu.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol je perorální syntetický estrogen. Podobně jako přirozený estradiol má ethinylestradiol proliferační účinek na epitel ženských pohlavních orgánů. Stimuluje tvorbu cervikálního hlenu a snižuje jeho viskozitu. Ethinylestradiol podporuje růst ductus lactiferi a inhibuje laktaci. Ethinylestradiol také zvyšuje retenci extracelulární tekutiny a ovlivňuje metabolismus lipidů a sacharidů, krevní srážlivost, systém renin-angiotensin-aldosteron a sérové vazebné proteiny.

Levonorgestrel

Levonorgestrel má progestogenní účinky na sekreční přeměnu endometria. Levonorgestrel brzdí sekreci gonadotropinu v předních lalocích hypofýzy. Kromě toho má levonorgestrel anti-estrogenní a nízké androgenní účinky.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpce

Levonorgestrel je po perorálním podání rychle a kompletně absorbován a maximální sérové koncentrace asi 2,3 ng/ml je dosaženo asi 1,3 hodiny po užití. Biologická dostupnost levonorgestrelu je téměř 100%.

Distribuce

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a pohlavní hormony vázající globulin (SHBG). Pouze 1,1 % celkové sérové koncentrace léku je přítomno jako volný steroid, asi 65 % je specificky vázáno na SHBG a asi 35 % je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení koncentrace SHBG ovlivňuje relativní distribuci levonorgestrelu v jednotlivých proteinových frakcích. Indukce vazebného proteinu způsobuje zvýšení frakce vázané na SHBG a snížení frakce vázané na albumin. Zdánlivý distribuční objem levonorgestrelu je 129 l po jedné dávce.

Biotransformace

Levonorgestrel je primárně metabolizován redukcí na $\Delta 4$ -3-oxo skupině, hydroxylací na pozicích 2 α , 1 β a 16 β a poté konjugací. Většina metabolitů cirkulujících v krvi jsou sulfáty 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrelu, zatímco vylučování probíhá převážně ve formě glukuronidů. Část nezměněného levonorgestrelu také cirkuluje jako 17 β -sulfát. Metabolická clearance se může interindividuálně několikanásobně lišit, což může částečně vysvětlit pozorované velké rozdíly v koncentracích levonorgestrelu mezi uživateli.

Eliminace

Sérové hladiny levonorgestrelu klesají ve dvou fázích. Terminální fáze se vyznačuje poločasem přibližně 25 hodin. Levonorgestrel a jeho metabolity se vylučují hlavně močí (40 až 68 %) a asi 16 až 48 % stolicí.

Rovnovážný stav

Po opakovaném denním podávání přípravku Zoya koncentrace levonorgestrelu stoupá přibližně 3násobně a dosahuje ustáleného stavu ve druhé polovině léčebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovlivněna plazmatickými hladinami SHBG, které se po denní perorální dávce kombinovaných perorálních kontraceptiv obsahujících estradiol zvyšují asi 1,5-1,6násobně. V ustáleném stavu jsou proto clearance a distribuční objem mírně sníženy (0,7 ml/min/kg, resp. asi 100 l).

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace asi 50 pg/ml je dosaženo během 1-2 hodin po podání. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol rozsáhle metabolizován, což vede k průměrné perorální biologické dostupnosti asi

45 % (velká interindividuální variabilita přibližně 20 až 65 %).

Distribuce

Ethinylestradiol se silně, ale nespecificky váže na sérový albumin (přibližně 98 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Zdánlivý distribuční objem ethinylestradiolu je 2,8 až 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu střevem a játry. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací za vzniku různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které se uvolňují jako volné metabolity nebo jako glukuronidové či sulfátové konjugáty v séru. Ethinylestradiol podléhá enterohepatální cirkulaci.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a okolo 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru asi 4:6.

Rovnovážný stav

Po opakovaném denním podávání přípravku Zoya se sérová koncentrace ethinylestradiolu zvyšuje přibližně dvojnásobně. V důsledku každodenního podávání a proměnlivého poločasu v terminální fázi sérové clearance je rovnovážného stavu dosaženo přibližně po 1 týdnu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Profil toxicity ethinylestradiolu a levonorgestrelu je dobře znám. Vzhledem k výrazným druhovým rozdílům mají výsledky pokusů na zvířatech s estrogeny pouze omezenou prediktivní hodnotu pro použití u lidí.

U pokusných zvířat vykazoval ethinylestradiol embryoletální účinek i při relativně nízkých dávkách; byly pozorovány malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví. V experimentech na zvířatech vykazoval levonorgestrel embryoletální účinek a ve vysokých dávkách virilizační účinek na samičí plody. Studie reprodukční toxicity u potkanů, myši a králíků neprokázaly teratogenní účinek.

Na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily předklinické údaje pro ethinylestradiol a levonorgestrel žádná jiná zvláštní rizika pro člověka než ta, která již byla popsána v jiných bodech souhrnu údajů o přípravku.

Stále je však nutné vzít v úvahu, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní tablety

Jádro tablety:

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
povidon K 30
mastek
magnesium-stearát (E 470b)

Obalová vrstva tablety:

sacharosa
povidon K 90
makrogol 6000
uhličitan vápenatý

mastek
montanglykolový vosk

Placebo tablety

Jádro tablety:

monohydrát laktosy s kukuřičným škrobem (Starlac)
magnesium-stearát (E 470b)

Obalová vrstva tablety:

Sacharosa
uhličitan vápenatý
mastek
makrogol 6000
oxid titaničitý (E 171)
povidon K 90
glycerol 85%
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý E 172)
montanglykolový vosk

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry

Velikosti balení:

1x 28 potahovaných tablet
3x 28 potahovaných tablet
6x 28 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17/235/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 6. 2024