

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zoya 100 mikrogramov/20 mikrogramov obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Aktívne tablety

Jedna obalená tableta obsahuje 100 mikrogramov levonorgestrelu a 20 mikrogramov etinylestradiolu.

Pomocná látky so známym účinkom:

Každá obalená tableta obsahuje 32,6 mg monohydrátu laktózy a 19,7 mg sacharózy.

Neaktívne tablety

Neaktívne tablety neobsahujú liečivá.

Pomocná látky so známym účinkom:

Každá obalená tableta obsahuje 46,3 mg monohydrátu laktózy a 19,5 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Aktívne tablety (21 tabliet): obalené tablety

Biela, lesklá, obalená tableta bez zápachu s hladkým povrchom, s priemerom 5,7 mm a výškou 3,8 mm.

Neaktívne tablety (7 tabliet): obalené tablety

Svetlohnedá obalená tableta s hladkým povrchom, s priemerom 5,6 mm a výškou 3,9 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Zoya sa majú vziať do úvahy aktuálne rizikové faktory danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko VTE pri užívaní Zoye porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (combined hormonal contraceptives, CHC, pozri časti 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nezačínajte ani nepokračujte v užívaní Zoye, ak viete alebo máte podozrenie, že ste tehotná.

#### Dávkovanie

##### Ako užívať Zoyu

Tablety sa musia užívať v poradí uvedenom na obale každý deň približne v rovnakom čase, zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Jedna tableta sa má užívať denne počas 28 po sebe nasledujúcich dní, počnúc prvým dňom menštruačného cyklu. Užije sa 21 aktívnych tabliet a následne 7 tabliet s placebom. Antikoncepčná ochrana začína okamžite. Užívanie tabliet je nepretržité, čo znamená, že ďalšie balenie Zoye sa má užiť ihneď bez prestávky.

Každé ďalšie balenie sa začína užívať v deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho balenia. Počas užívania neaktívnych tabliet dochádza ku krvácaniu z vysadenia. To zvyčajne začína 2. až 3. deň po začatí užívania neaktívnych tabliet a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

### Ako začať užívať Zoyu

- *Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie (v predchádzajúcom mesiaci)*  
Užívanie tabliet musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania). Je možné začať tiež 2. až 7. deň, ale počas prvého cyklu sa v priebehu prvých 7 dní užívania tabliet odporúča dodatočne použiť ďalšiu metódu antikoncepcie (ako sú prezervatívy a spermicidy).
- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti.*  
Žena má začať užívať Zoyu najlepšie v deň po poslednej aktívnej tablete jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez tabliet alebo užívania neaktívnych tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti, žena má začať používať Zoyu najlepšie v deň jeho/jej odstránenia, ale najneskôr v deň, na ktorý bola naplánovaná ďalšia aplikácia týchto liekov.
- *Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS).*  
Žena môže prejsť z tablety obsahujúcej iba gestagén v ktorýkoľvek deň (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekčnej formy, keď sa má podať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov má byť poučená, aby použila dodatočne bariérovú metódou počas prvých 7 dní užívania tabliet.
- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*  
Žena môže začať užívať Zoyu okamžite. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepcné opatrenia.
- *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*  
Pretože riziko tromboembolických príhod je zvýšené v období bezprostredne po pôrode, perorálna antikoncepcia sa nemá začať užívať skôr ako 28 dní po pôrode u žien, ktoré nedojčia alebo po potrate v druhom trimestri. Počas prvých 7 dní užívania má používať aj nehormonálna antikoncepcná metóda. Ak však už došlo k pohlavnému styku, treba vylúčiť tehotenstvo alebo má žena počkať na prvú menštruáciu.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

### Dĺžka liečby

Zoya sa môže používať, pokiaľ je žiaduca hormonálna metóda antikoncepcie a pokiaľ prínos hormonálnej antikoncepcie prevažuje nad zdravotnými rizikami (pravidelné kontroly, pozri časť 4.4).

### **Postup pri vynechaní tabliet**

Nasledovné odporúčania sa týkajú len vynechania aktívnych tabliet. Zoya obsahuje nízke dávky oboch hormónov a v dôsledku toho je hranica antikoncepcnej účinnosti pri vynechaní tabletky úzka.

Ak sa používateľka oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety o **menej ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa s užitím ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. Užívanie tabliet sa nikdy nesmie prerušiť na dlhšie ako 7 dní

2. Na dosiahnutie adekvátnej supresie osi hypotalamus-hypofýza-vaječníky je potrebných 7 dní neprerušovaného užívania tabliet.

Preto je možné v každodennej praxi poskytnúť nasledujúce odporúčania:

• **1. týždeň (1. – 7. deň)**

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať počas nasledujúcich 7 dní bariérovú metódu, ako je prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, má sa zväziť možnosť tehotenstva. Čím viac tabliet sa vynechá a čím viac sa vynechanie blíži k pravidelnému intervalu užívania neaktívnych tabliet, tým vyššie je riziko tehotenstva.

• **2. týždeň (8. – 14. deň)**

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Za predpokladu, že žena užila tablety správne počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, treba žene odporučiť, aby počas 7 dní používala dodatočné opatrenia.

• **3. týždeň (15. – 21. deň)**

Riziko zníženej spoľahlivosti je bezprostredné z dôvodu nadchádzajúceho 7-dňového intervalu bez užívania tabliet alebo intervalu užívania neaktívnych tabliet. Úpravou schémy užívania tabliet sa však stále dá zabrániť zníženej antikoncepčnej ochrane. Pri dodržaní jednej z nasledujúcich dvoch možností preto nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, má sa postupovať podľa prvej z nasledovných dvoch možností a počas nasledujúcich 7 dní navyše použiť ďalšie opatrenia.

1. Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ďalšie balenie Zoye sa musí začať užívať hneď po využití aktívnych tabliet zo súčasného balenia, t. j. medzi baleniami nie je žiadny interval, kedy sa užívajú tablety s placebo. Žena pravdepodobne nedostane krvácanie z vysadenia pred doužívaním druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže dôjsť k špineniu alebo medzimenštruačnému krvácaniu.
2. Žene možno tiež odporučiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasného blistrového balenia. Potom má užívať neaktívne tablety až 7 dní, vrátane dní, kedy vynechala tablety, a následne pokračovať s ďalším blistrovým balením.

Ak žena vynechala tablety a následne sa nedostavilo krvácanie z vysadenia počas prvého normálneho intervalu bez užívania tabliet alebo intervalu užívania neaktívnych tabliet, má sa zväziť možnosť tehotenstva.

**Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracanie alebo hnačka), nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tabliet. V prípade, ak uplynulo viac ako 12 hodín, postupuje sa podľa pokynov používaných pri vynechaní tabliet, ktoré sú uvedené v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce meniť svoju zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť naviac tabletu (tablety) z iného blistra. V prípade pretrvávajúcich alebo opakujúcich sa gastrointestinálnych porúch je potrebné použiť aj nehormonálne antikoncepčné metódy a informovať lekára.

**Ako posunúť krvácanie z vysadenia**

Ak si žena praje oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra Zoye bez intervalu užívania neaktívnych tabliet. Oddialenie môže pokračovať tak dlho, ako si žena želá, až do doužívania tabliet z druhého blistra. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné

krvácanie alebo špinenie. Pravidelné užívanie Zoye sa potom obnoví po zvyčajnom 7-dňovom intervale užívania neaktívnych tabliet.

Ak si žena praje posunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme, možno jej odporučiť, aby skrátila nasledujúci interval užívania neaktívnych tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval užívania neaktívnych tabliet, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia, ale že bude dochádzať počas užívania tabliet z nasledujúceho blistra k medzimenštruačnému krvácaniu a špineniu (podobne ako pri oddialení menštruácie).

### **Osobitné skupiny pacientov**

#### Pediatrická populácia

Neodporúča sa používanie tohto lieku u detí.

Bezpečnosť a účinnosť sa hodnotila u jedincov vo veku 18 rokov a starších.

#### Starší pacienti

Zoya nie je indikovaná po menopauze.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Použitie Zoye u žien s poruchou funkcie obličiek nebolo študované.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie Zoye u žien s poruchou funkcie pečene sa neskúmalo. Použitie lieku je kontraindikované u žien s akútnym ochorením alebo rakovinou pečene (pozri časť 4.3).

### **Spôsob podávania**

Tento liek je určený na perorálne použitie.

## **4.3 Kontraindikácie**

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (COC) sa nemá používať v prípade výskytu niektorého z nižšie uvedených stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania COC, užívanie lieku sa musí okamžite ukončiť.

- Existujúca lebo predpokladaná gravidita
- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)
  - prítomná venózna tromboembólia (liečená antikoagulantami) alebo VTE v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl (deep venous thrombosis, DVT) alebo pľúcna embólia),
  - známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficit antitrombínu III, deficit proteínu C a proteínu S,
  - závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4),
  - vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
  - prítomná arteriálna tromboembólia alebo arteriálna tromboembólia v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo stav s jej skorými príznakmi (napr. angina pectoris);
  - cievne mozgové ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav s jej skorými príznakmi (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA),
  - známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiopínové protilátky, lupusové antikoagulans), trombogénna valvulopatia alebo trombogénna arytmia srdca
  - migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze (napr. aura),
  - vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
    - diabetes mellitus s cievnyymi symptómami,
    - závažná hypertenzia,

- závažná dyslipoproteinémia
- fajčenie (pozri časť 4.4)
- prítomná alebo predchádzajúca pankreatitída, ak je spojená so závažnou hypertriglyceridémiou;
- závažné ochorenie pečene prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na referenčné hodnoty (dokonca aj pri Dubinovom-Johnsonovom syndróme a Rotorovom syndróme);
- existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze;
- diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka);
- vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou;
- amenorea neznámej príčiny;
- súbežné užívanie Zoye s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, alebo liekmi, ktoré obsahujú glecaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Upozornenia

###### Dôvody na okamžité ukončenie užívania Zoye (pozri časť 4.3):

- tehotenstvo alebo podozrenie naň
- prvé prejavy flebitídy alebo prejavy mozgovej trombózy (tiež retinálna trombóza), embólie alebo infarktu myokardu (pozri „Upozornenia“ nižšie)
- neustále zvýšený krvný tlak na hodnoty nad 140/90 mmHg. Opätovné užívanie COC možno zvážiť hneď, ako sa hodnoty krvného tlaku počas antihypertenznej liečby znorمالizujú.
- plánovaná operácia (najmenej 4 týždne pred) a/alebo predĺžená imobilizácia (napr. po nehodách). Používanie COC sa nemá obnoviť skôr ako 2 týždne po úplnej remobilizácii.
- nástup alebo zhoršenie migrény
- ak sú bolesti hlavy nezvyčajne časté, pretrvávajúce alebo závažné alebo ak sa vyvinú náhle ložiskové neurologické symptómy (možné prvé prejavy mŕtvice)
- silná bolesť v hornej časti brucha, zväčšená pečeň alebo prejavy vnútrobrišného krvácania (možné príznaky nádoru pečene)
- výskyt žltacky, hepatitídy, generalizovaného pruritu, cholestázy alebo abnormálnych hodnôt funkcie pečene. Ak je funkcia pečene narušená, steroidné hormóny sa metabolizujú v zníženej miere.
- akútne zhoršenie diabetu mellitus
- nový výskyt alebo recidíva porfýrie

###### Choroby/rizikové faktory, ktoré si vyžadujú osobitný lekársky dohľad:

- fajčenie
- ženy vo veku 35 a viac rokov (pozri „Upozornenia“ nižšie)
- obezita
- ochorenie srdca a obličiek, pretože etinylestradiol môže viesť k zadržiavaniu tekutín
- povrchová flebitída, závažná tendencia ku kŕčovým žilám, poruchy periférnej cirkulácie, pretože tieto môžu byť spojené s výskytom trombózy
- zvýšený krvný tlak (nad 140/90 mmHg)
- migrény
- depresie
- epilepsia. So zvýšenou frekvenciou epileptických záchvatov pri Zoyi sa majú zvážiť iné antikoncepcné metódy
- znížená glukózová tolerancia/diabetes mellitus. Keďže COC ovplyvňujú periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, potrebná dávka inzulínu alebo iných antidiabetík sa môže zmeniť
- poruchy metabolizmu lipidov. Levonorgestrel môže viesť k zvýšeniu hladín LDL. Môže byť potrebné zmeniť dávkovanie liečby na zníženie lipidov. U používateľiek s lipometabolickými

poruchami môže etinylestradiol, estrogénová zložka, viesť k zvýšeniu plazmatických triglyceridov a následne k pankreatitíde a iným komplikáciám (pozri časť 4.3). U žien s nekontrolovanou dyslipidémiou je potrebné zvážiť alternatívne metódy antikoncepcie.

- kosáčikovitá anémia
- chorea minor (Sydenhamova chorea)
- predchádzajúce ochorenie pečene
- ochorenie žlčníka
- maternicové myómy
- chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída)
- otoskleróza
- lupus erythematosus
- hemolyticko-uremický syndróm
- dlhšia imobilizácia (pozri tiež časť „Dôvody na okamžité ukončenie užívania Zoye“)

#### Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, má sa zvážiť prínos užívania COC v porovnaní s možnými rizikami pre každú jednotlivú ženu a prediskutovať to so ženou predtým, ako sa rozhodne začať užívať COC. Ak počas užívania dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov má žena kontaktovať svojho lekára. Lekár má potom rozhodnúť, či sa má užívanie COC prerušiť.

#### **Tromboembolické ochorenia a iné cievne ochorenia**

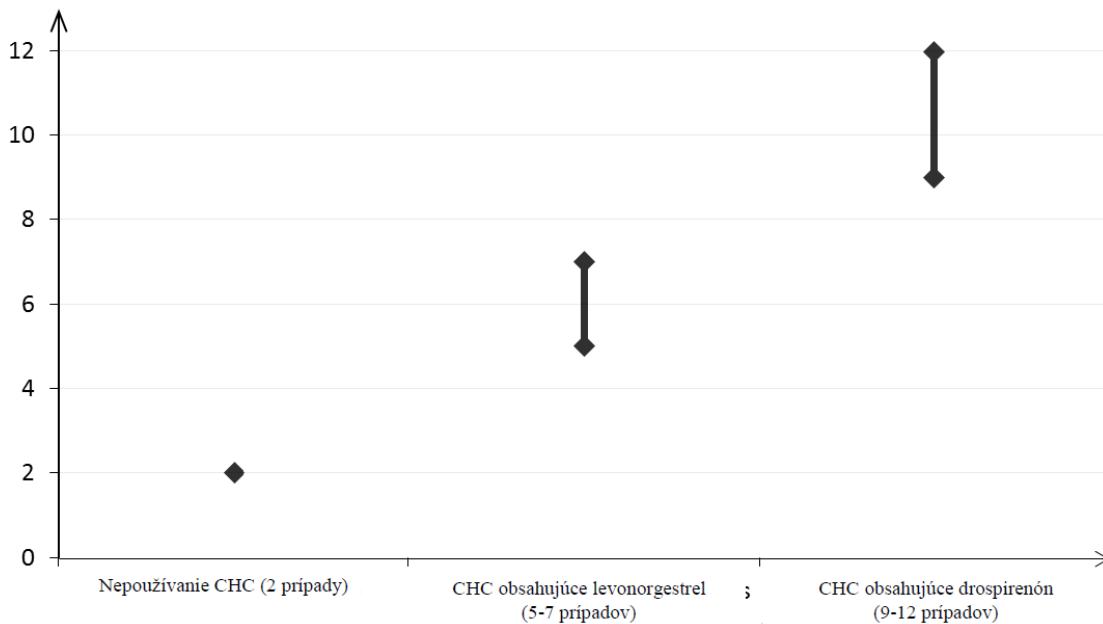
##### **Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)**

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej perorálnej antikoncepcie zvyšuje riziko venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním.

**Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, ako aj Zoya, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Rozhodnutie používať Zoyu sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní Zoye, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania tohto lieku. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa<sup>1</sup>, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6<sup>2</sup> žien 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel. Počet výskytov VTE za rok nižší než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode. VTE sa môže v 1-2 % prípadov skončiť smrťou.

**Počet VTE udalostí u 10 000 žien počas jedného roka**Počet prípadov  
VTE

<sup>1</sup> Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel.

<sup>1</sup> Stredný bod rozpätia 5-7 (prípady) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u žien, ktoré ju neužívajú.

U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

**Rizikové faktory vzniku VTE**

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku nižšie). Zoya je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

**Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť užívanie náplasti/tablety/krúžku ( v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.
Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE,	Ak sa užívanie Zoye nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.

najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov)	Ak existuje podozrenie na dedičnú dispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC vyšetriť odborný lekár.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom novej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy. Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas obdobia šesťnedeľa (informácie o „Gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

### Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala lekára, že používa CHC.

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe;
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoja alebo pri chôdzi;
- zvýšené teplo v postihnutej nohe; sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako bežnejšie alebo menej závažné udalosti (napr. infekcie dýchacích ciest). Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

### Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

### Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku nižšie). Zoya je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombozy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zväžiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

### Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.



Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní akejkoľvek CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, choroba srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

### Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala lekára, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, tráviacich problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

### Nádory

#### *Rakovina krčka maternice*

V niektorých epidemiologických štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC (viac ako 5 rokov), pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papilomavírus (HPV).

#### *Rakovina prsníka*

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien súčasne užívajúcich COC. Zvýšené riziko postupne mizne v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo nedávno

užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

#### *Ochorenie pečene*

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbrušku, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

#### **Iné stavy**

Ženy, ktoré majú hypertriglyceridémiu alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze môžu mať počas užívania COC zvýšené riziko vzniku pankreatitídy.

#### *Krvný tlak*

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo mierne zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Iba v takýchto zriedkavých prípadoch je oprávnené okamžité prerušenie užívania COC. Ak pacientka s už existujúcou hypertenziou má počas užívania COC stále zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo výrazne zvýšený krvný tlak primerane nereaguje na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak lekár uzná za vhodné, je možné COC znovu začať užívať, ak sa antihypertenznou liečbou dajú dosiahnuť normálne hodnoty krvného tlaku.

#### *Psychiatrické poruchy*

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri užívaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám treba odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

#### *Angioedém*

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy vrodeného a získaného angioedému.

#### *Porucha funkcie pečene*

Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene môžu vyžadovať prerušenie užívania COC až do doby, keď sa hodnoty pečeňových funkcií vrátia na normálne hodnoty. Opakovaný výskyt cholestatickej žltacky a/alebo svrbenia súvisiaceho s cholestázou, ktoré sa prvý raz objavili v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si tiež vyžaduje prerušenie užívania COC.

#### *Cholestáza*

U žien s cholestázou v anamnéze spojenou s užívaním COC alebo u žien s cholestázou v predchádzajúcom tehotenstve je pravdepodobnejšie, že sa u nich tento stav rozvinie počas užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Ak tieto pacientky dostávajú kombinovanú perorálnu antikoncepciu, majú byť starostlivo sledované a ak sa ochorenie opakuje, užívanie COC sa má ukončiť.

#### *Chloazma*

Niekedy sa môže vyskytnúť chloazma, najmä u žien s chloazma gravidarum v anamnéze. Ženy so sklonom k chloazme sa majú počas užívania COC vyhybať slnku alebo ultrafialovému žiareniu.

#### *Ochorenia oka*

Pri užívaní COC boli hlásené prípady trombózy sietnicových ciev, ktoré môžu viesť k čiastočnej alebo úplnej strate zraku. Ak sa vyskytnú symptómy, ako sú zmeny videnia, protrúzia bulbu, diplopia, edém

papily alebo vaskulárne zmeny sietnice, užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie má byť prerušené a okamžite je potrebné zistiť príčinu.

#### *Iné indikácie*

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz o potrebe zmeniť terapeutický režim u diabetičiek používajúcich nízke dávky COC (obsahujúce < 0,05 mg etinylestradiolu). Diabetičky sa však musia starostlivo sledovať, najmä v počiatočnom štádiu užívania COC.

Počas užívania COC bolo hlásené zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

#### **Lekárske vyšetrenia/konzultácie**

Pred prvým alebo opakovaným začatím užívania Zoye má mať pacientka úplnú medicínsku anamnézu (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Musí sa zmerať krvný tlak a musí sa vykonať lekárske vyšetrenie s ohľadom na kontraindikácie (pozri časť 4.3) a osobitné upozornenia (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznnej a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Zoye v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu. Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala v nej uvedené odporúčania. Frekvencia a povaha týchto vyšetrení sa musí zakladať na štandardných vyšetrovacích postupoch a má sa individuálne prispôsobiť každej žene.

Ženy je potrebné upozorniť, že COC ich nechránia pred infekciou HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

#### **Znížená účinnosť**

Antikoncepcná účinnosť Zoye môže byť znížená v prípade:

- ak vynechá užitie tabliet,
- v prípade vracania alebo hnačky (pozri časť 4.2),
- ak sa súbežne užívajú niektoré ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Ak sa súčasne užívajú COC a ľubovník bodkovaný, odporúča sa používať dodatočnú nehormonálnu antikoncepcnú metódu (pozri časť 4.5).

#### **Znížená kontrola cyklu**

Pri užívaní ktorejkoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má hľadanie príčiny nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov. Krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie) sa počas prvých šiestich cyklov pozorovalo u viac ako 50 % užívateľiek perorálnej antikoncepcie obsahujúcej levonorgestrel/etinylestradiol.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a vykonať zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignít alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu užívania neaktívnych tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užívala podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívala podľa týchto odporúčaní pred prvým vynechaným krvácaním alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

U niektorých žien sa po ukončení užívania perorálnej antikoncepcie môže vyskytnúť amenorea alebo oligomenorea, najmä ak tieto stavy existovali pred použitím. Ženy by mali byť o tejto možnosti informované.

### **Upozornenie týkajúce sa pomocných látok**

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy a sacharózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej alebo fruktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy, deficitu sacharázy a izomaltázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek (pozri časť 2).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

#### **Vplyv iných liekov na Zoyu**

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov, čo môže spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie.

#### *Krátkodobá liečba*

Ženy krátkodobo liečené s liekmi indukujúcimi enzýmy majú prechodne spolu s COC používať bariérovú antikoncepciu alebo inú nehormonálnu metódu antikoncepcie. Bariérová antikoncepcia sa musí používať počas celého obdobia súbežného užívania lieku a ešte 28 dní po ukončení liečby. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po doužívaní aktívnych tabliet COC z existujúceho blistra, placebo tablety sa musia zlikvidovať a okamžite sa má začať užívanie z ďalšieho blistra COC.

#### *Dlhodobá liečba*

Ak je žena dlhodobo liečená liekmi indukujúcimi enzýmy, odporúča sa použiť inú spoľahlivú nehormonálnu metódu antikoncepcie.

Nasledujúce interakcie boli popísané v literatúre.

Lieky, ktoré zvyšujú gastrointestinálnu motilitu, ako je metoklopramid, môžu znižovať absorpciu hormónov.

#### *Látky zvyšujúce klírens COC (znižená účinnosť COC spôsobená indukciou enzýmov), napr.:*

barbituráty, rifampicín, rifabutín, antiepileptiká (ako je barbexaklón, karbamazepín, fenytoín, primidón, oxkarbazepín, topiramát a felbamát), griseofulvín, modafinil a niektoré inhibítory proteázy (napr. ritonavir). Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa nemajú užívať súčasne so Zoyou, pretože antikoncepcná účinnosť Zoye môže byť znížená. Bolo hlásené medzimenštruačné krvácanie a neplánované tehotenstvá. Enzým indukujúci účinok môže pretrvávať až 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.

#### *Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC, ako napr. ritonavir, nevirapín:*

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz (napr. indinavir) a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

#### *Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov):*

Nasledujúce liečivá môžu zvýšiť sérovú koncentráciu pohlavných steroidov

- látky, ktoré inhibujú sulfatáciu etinylestradiolu v stene tráviaceho traktu, napr. kyselina askorbová alebo paracetamol
- atorvastatín (zvyšuje AUC etinylestradiolu o 20 %)
- lieky, ktoré inhibujú mikrozomálne enzýmy v pečeni (silné a stredne silné inhibítory CYP 3A4), ako sú imidazolové antimykotiká (napr. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (napr. klaritromycín, erytromycín, troleandomycín), diltiazem a grapefruitový džús môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu a progestínu alebo oboch.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám estrogénu alebo progesterónu alebo oboch.

Bolo preukázané, že dávky etorikoxibu 60-120 mg/deň zvyšujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4- až 1,6-násobne, pri súbežnom podávaní kombinovanej hormonálnej antikoncepcie s obsahom 0,035 mg etinylestradiolu.

### **Vplyv Zoye na iné lieky**

Troleandomycín môže zvýšiť riziko intrahepatálnej cholestázy, ak sa podáva súbežne.

*Levonorgestrel/etinylestradiol môže ovplyvniť metabolizmus iných liekov*

- prostredníctvom inhibície pečeňových mikrozomálnych enzýmov, čo vedie k zvýšeným koncentráciám liečiv v sére, ako je diazepam (a niektoré ďalšie benzodiazepíny), cyklosporín, teofylín, melatonín, tizanidín a glukokortikoidy
- prostredníctvom indukcie pečeňovej glukuronidácie, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií, napr. klofibrátu, morfinu, lorazepamu (ako aj niektorých ďalších benzodiazepínov) a lamotrigínu

*In vitro* je etinylestradiol reverzibilným inhibítorom CYP 2C19, CYP 1A1 a CYP 1A2, ako aj na mechanizme závislým inhibítorom CYP 3A4/5, CYP 2C8 a CYP 2J2. V klinických štúdiách nevedlo používanie hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol k žiadnemu alebo len malému zvýšeniu plazmatických koncentrácií substrátov CYP 3A4 (napr. midazolamu). Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2, čo vedie k slabému (napr. teofylín) alebo miernemu (napr. melatonín, tizanidín) zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie.

Potreba inzulínu alebo perorálnych antidiabetík sa môže zmeniť v dôsledku vplyvu na glukózovú toleranciu.

### Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3). Preto musia užívateľky Zoye pred začiatkom liečby s týmito liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy). Zoya sa môže opäť začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito liekovými režimami.

### Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečeňových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Zoya nie je indikovaná počas gravidity. Pred začatím užívania lieku sa musí vylúčiť gravidita. Ak žena počas užívania Zoye otehotnie, užívanie sa musí ihneď ukončiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie však nezaznamenali zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC nedopatrením užívanej počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nežiaduce hormonálne účinky na vývoj urogenitálneho traktu nemožno úplne vylúčiť, ale väčšina súčasných epidemiologických štúdií neúmyselnej expozície plodu kombinácii progesterónu/estrogénu nepreukázala teratogénne alebo fetotoxické účinky.

**Dojčenie**

Dojčenie môže byť ovplyvnené COC, ktorá môže znižovať množstvo materského mlieka a meniť jeho zloženie. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka dieťa úplne neodstaví. Do materského mlieka sa môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov. Toto množstvo môže mať vplyv na dieťa.

Pri opätovnom začatí užívania Zoye treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2 a 4.4).

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Zoya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky****Zhrnutie bezpečnostného profilu**

Používanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie je spojené so zvýšeným rizikom:

- arteriálnej a venózne tromboembólie (napríklad venózne trombózy, pľúcne embólie, cerebrovaskulárne príhody [ischemická a hemoragická cievna mozgová príhoda, prechodný ischemický záchvat], infarkt myokardu)
- benígnych nádorov pečene (napríklad fokálna nodulárna hyperplázia, adenómy pečene)
- intraepiteliálnych cervikálnych novotvarov a cervikálneho karcinómu
- karcinómu prsníka

Ďalšie podrobnosti nájdete v časti 4.4.

Najčastejšie ( $\geq 1/10$ ) nežiaduce účinky spojené s užívaním Zoye sú bolesť hlavy (vrátane migrény), špinenie a medzimenštruačné krvácanie.

Závažnými nežiaducimi účinkami sú arteriálna tromboembólia a venózna tromboembólia.

Nežiaduce účinky sú uvedené vo forme tabuľky.

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Veľmi časté</b> $\geq 1/10$	<b>Časté</b> $\geq 1/100$ až $< 1/10$	<b>Menej časté</b> $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	<b>Zriedkavé</b> $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	<b>Veľmi zriedkavé</b> $< 1/10\ 000$
<b>Infekcie a nákazy</b>		vaginitída, vrátane kandidózy			
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>					hepatocelulárne karcinómy
<b>Poruchy imunitného systému</b>				alergické reakcie, angioedém*, závažné anafylaktické/ anafylaktoidné reakcie s respiračnými a obehovými symptómami	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			zmeny chuti k jedlu (zvýšená alebo		

			znížená), intolerancia glukózy		
<b>Psychické poruchy</b>		zmeny nálady, vrátane depresie; zmeny libida			
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy (vrátane migrény)	nervozita, ospalosť, závraty			
<b>Poruchy oka</b>				intolerancia kontaktných šošoviek	
<b>Poruchy ciev</b>				venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE)	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		nauzea, vracanie, bolesť brucha	kŕče brucha, plynatosť, hnačka		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>				cholestatický ikterus	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		akné	kožná vyrážka, chloazma (melazma) potenciálne pretrvávajúca, hirsutismus, alopécia, žihľavka	erythema nodosum, multiformný erytém	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, sekrécia mliečnych žliaz, dysmenorea, zmeny menštruačného cyklu, zmeny cervikálnej transformačnej zóny a cervikálnej sekrécie, amenorea	opuch hrudníka		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		zadržovanie tekutín, edém		neznášanlivosť kontaktných šošoviek	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		zmeny hmotnosti (zvýšenie alebo zníženie)	zvýšenie krvného tlaku, zmeny	zníženie hladiny kyseliny listovej v sére**	

			hladiny lipidov v sére, vrátane hypertriglyceridémie		
--	--	--	--	--	--

\*Exogénne podávané estrogény môžu spustiť alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

\*\*Hladiny kyseliny listovej v sére môžu byť liečbou COC znížené. V prípade otehotnenia krátko po ukončení užívania perorálnej antikoncepcie, znížené hladiny folátu v sére môžu byť klinicky významné.

Okrem toho boli počas používania kombinácie etinylestradiolu a levonorgestrelu hlásené nasledujúce nežiaduce účinky (pozri tiež časť 4.4). Frekvencia týchto nežiaducich účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

- optická neuritída (môže spôsobiť čiastočnú alebo úplnú stratu zraku), trombóza sietnicových ciev
- zhoršenie varikózy
- pankreatitída so súčasnou závažnou hypertriglyceridémiou
- ischemická kolitída
- poškodenie pečene (napr. hepatitída, dysfunkcia pečene)
- ochorenie žlčníka vrátane žlčových kameňov (COC môžu viesť k výskytu ochorenia žlčníka alebo zhoršiť existujúce ochorenie žlčníka)
- hemolyticko-uremický syndróm
- gestačný herpes
- otoskleróza
- zhoršenie systémového lupus erythematosus
- zhoršenie porfýrie
- zhoršenie chorey minor (Sydenhamova chorea)
- zhoršenie depresie
- chronické zápalové ochorenia čriev (Crohnova choroba a ulcerózna kolitída)

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Zatiaľ nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním Zoye. Na základe všeobecných skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou sa môžu vyskytnúť tieto príznaky predávkovania: nevoľnosť, vracanie, a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Antidotá neexistujú a liečba má byť symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gestagény a estrogény, fixné kombinácie  
ATC kód : G03AA07

Zoya je kombinovaná perorálna antikoncepcia, ktorá obsahuje etinylestradiol (EE) a levonorgestrel.

Antikoncepcný účinok COC je založený na kombinácii rôznych účinkov. Najdôležitejším z týchto účinkov je inhibícia ovulácie a zmeny hlienu krčka maternice.



### **Etinylestradiol**

Etinylestradiol je perorálny syntetický estrogén. Podobne ako prírodný estradiol má etinylestradiol proliferatívny účinok na epitel ženských pohlavných orgánov. Stimuluje tvorbu cervikálneho hlienu a znižuje jeho viskozitu. Etinylestradiol podporuje rast ductus lactiferi a inhibuje laktáciu. Etinylestradiol tiež zvyšuje extracelulárnu retenciu tekutín a ovplyvňuje metabolizmus lipidov a sacharidov, hemostázu, systém renín-angiotenzín-aldosterón a sérové väzbové proteíny.

### **Levonorgestrel**

Levonorgestrel má progestogénne účinky na sekrečnú konverziu endometria. Levonorgestrel spomaľuje sekreciu gonadotropínu v predných lalokoch hypofýzy. Okrem toho má levonorgestrel antiestrogénne a slabé androgénne účinky.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Levonorgestrel**

#### *Absorpcia*

Perorálne podávaný levonorgestrel sa rýchlo a úplne absorbuje a maximálna koncentrácia levonorgestrelu v sére približne 2,3 ng/ml sa dosiahne asi za 1,3 hodiny po užití. Biologická dostupnosť levonorgestrelu je takmer 100 %.

#### *Distribúcia*

Levonorgestrel sa viaže na sérový albumín a na globulín viažuci pohlavné hormóny (hormone bonding globulín, SHBG). Iba 1,1% z celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomných vo forme voľného steroidu, asi 65% sa špecificky viaže na SHBG a asi 35% sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie hladiny SHBG indukované etinylestradiolom ovplyvňuje relatívnu distribúciu levonorgestrelu do rôznych proteínových frakcií. Indukcia väzbového proteínu spôsobuje zvýšenie frakcie viazanej na SHBG a pokles frakcie viazanej na albumín. Zdanlivý distribučný objem levonorgestrelu je 129 l po jednej dávke.

#### *Biotransformácia*

Levonorgestrel sa primárne metabolizuje redukciou na  $\Delta^4$ -3-oxo-skupine a hydroxyláciou v polohách 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  a 16 $\beta$ , po čom nasleduje konjugácia. Väčšina metabolitov cirkulujúcich v krvi sú sulfáty 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahydrolevonorgestrelu, zatiaľ čo vylučovanie je prevažne vo forme glukuronidov. Časť nezmeneného levonorgestrelu tiež cirkuluje ako 17 $\beta$ -sulfát. Metabolický klírens sa môže medzi jednotlivcami niekoľkonásobne líšiť, čo môže čiastočne vysvetliť pozorované veľké rozdiely v koncentráciách levonorgestrelu medzi užívateľkami.

#### *Eliminácia*

Sérové hladiny levonorgestrelu klesajú v dvoch fázach. Konečná vylučovacia fáza je charakterizovaná polčasom približne 25 hodín. Levonorgestrel a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým močom (40 až 68%) a asi 16 až 48% stolicou.

#### *Rovnovážny stav*

Po opakovanom dennom podávaní Zoye sa koncentrácie levonorgestrelu zvýšia približne 3-násobne, pričom rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu. Farmakokinetiku levonorgestrelu ovplyvňujú plazmatické hladiny SHBG, ktoré sa po dennej dávke kombinovanej perorálnej antikoncepcie s obsahom estradiolu zvýšia asi 1,5-1,6-násobne. Preto je v rovnovážnom stave klírens a distribučný objem mierne znížený (0,7 ml/min/kg a približne 100 l).

### **Etinylestradiol**

#### *Absorpcia*

Perorálne podaný etinylestradiol sa rýchlo a úplne absorbuje. Maximálna koncentrácia etinylestradiolu v sére približne 50 pg/ml sa dosiahne v priebehu 1 – 2 hodiny po podaní. V priebehu absorpcie a prvého prechodu pečeňou sa etinylestradiol v značnej miere metabolizuje, v dôsledku čoho je

priemerná perorálna biologická dostupnosť asi 45 % (s veľkou interindividuálnou variabilitou cca 20 až 65%).

#### *Distribúcia*

Etinylestradiol sa vo veľkej miere, ale nešpecificky viaže na sérový albumín (približne 98%) a indukuje zvýšenie sérových koncentrácií SHBG. Zdanlivý distribučný objem je asi 2,8 až 8,6 l/kg.

#### *Biotransformácia*

Etinylestradiol podlieha významnému metabolizmu prvého prechodu črevami a pečeňou. Metabolizuje sa predovšetkým aromatickou hydroxyláciou, pričom vznikajú rôzne hydroxylované a metylované metabolity, ktoré sa uvoľňujú ako voľné metabolity alebo ako glukuronidové alebo sulfátové konjugáty v sére. Etinylestradiol podlieha enterohepatálnej cirkulácii.

#### *Eliminácia*

Hladiny etinylestradiolu klesajú v dvoch dispozičných fázach charakterizovaných polčasmi približne 1 hodina a približne 10-20 hodín. Etinylestradiol sa nevyučuje v nezmenenej forme. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6.

#### *Rovnovážny stav*

Po opakovanom dennom podávaní Zoye sa sérová koncentrácia etinylestradiolu zvyšuje približne 2-násobne. V dôsledku premenlivého polčasu sérového klírensu v terminálnej fáze a denného podávania, sa rovnovážne hladiny v sére dosiahnu po približne 1 týždni.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Profil toxicity etinylestradiolu a levonorgestrelu je dobre známy. Kvôli výrazným rozdielom medzi jednotlivými druhmi majú výsledky pokusov na zvieratách s estrogénmi len obmedzenú predikčnú hodnotu pre použitie u ľudí.

U pokusných zvierat vykazoval etinylestradiol embryoletný účinok aj pri relatívne nízkych dávkach; boli pozorované malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia plodov mužského pohlavia. V pokusoch na zvieratách levonorgestrel preukázal embryoletný účinok a vo vysokých dávkach virilizačný účinok na samičie plody. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, myšiach a králikoch nepreukázali teratogénny účinok.

Na základe konvenčných štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu predklinické údaje pre etinylestradiol a levonorgestrel neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem tých, ktoré sú už opísané v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku. Treba však mať na pamäti, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast určitých tkanív a nádorov závislých od hormónov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Aktívne tablety

*Jadro tablety:*

monohydrát laktózy

kukurličný škrob

povidón 30

mastenec

stearát horečnatý (E470b)

*Obal tablety:*

sacharóza

povidón 90

makrogol 6000

uhličitan vápenatý

mastenec  
montaglykolový vosk

Placebo tablety

*Jadro tablety:*

monohydrát laktózy s kukuričným škrobom (Starlac)  
stearát horečnatý (E470b)

*Obal tablety:*

sacharóza  
uhličitan vápenatý  
mastenec  
makrogol 6000  
oxid titaničitý (E171)  
povidón 90  
glycerol 85%  
oxid železitý žltý (E172)  
oxid železitý červený (E171)  
montaglykolový vosk

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister PVC/Al

Veľkosti balenia:

1 x 28 obalených tabliet  
3 x 28 obalených tabliet  
6 x 28 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0217/24-S

**9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2024