

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zenadea

2 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,0 mg dienogestu a 0,03 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 54,3 mg laktózy (vo forme monohydrátu). Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Zenadea filmom obalené tablety sú okrúhle tablety s bielym filmovým obalom s približným priemerom 6,2 mm a výškou 2,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Liečba stredne závažného akné po zlyhaní primeranej lokálnej liečby alebo liečby perorálne podávanými antibiotikami u žien, ktoré si zvolia perorálnu antikoncepciu.

Pri rozhodovaní o predpísaní Zenadey sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Zenadey porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pri správnom užívaní kombinovanej perorálnej antikoncepcie sa miera zlyhania pohybuje asi okolo 1 % ročne. Ak sa tableta zabudne užiť alebo ak sa tablety užívajú nesprávne, miera zlyhania sa môže zvýšiť.

Dávkovanie

Ako užívať Zenadeu

Tablety sa užívajú v označenom poradí každý deň v približne rovnakom čase. Zapíjajú sa podľa potreby tekutinou. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva 1 tableta denne. Užívanie tabliet z nového balenia začína po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet, počas tejto doby zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia, ktoré sa objaví približne o 2 – 3 dni po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

Viditeľné zlepšenie stavu akné sa zvyčajne prejaví najskôr po troch mesiacoch a ďalšie zlepšenie sa hlásilo po šiestich mesiacoch liečby. Na posúdenie toho, či je potrebné v liečbe pokračovať, sa má stav u žien hodnotiť po troch až šiestich mesiacoch od začiatku liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Vhodné je dlhodobé podávanie podľa platných zásad určených pre antikoncepciu.

Ako začať s užívaním Zenadey

- *Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie (počas predchádzajúceho mesiaca)*

Užívanie tabliet sa začne v prvý deň prirodzeného menštruačného cyklu ženy (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania). Z začať možno tiež na 2. – 5. deň, ale v tomto prípade sa odporúča počas prvých siedmich dní prvého cyklu tiež použiť bariérovú metódu antikoncepcie.

- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej antikoncepčnej náplasti)*

Žena má začať užívať Zenadeu najlepšie hneď v nasledujúci deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivo) predchádzajúcej perorálnej antikoncepcie. Najneskôr však v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania placebo tabliet predchádzajúcej COC. V prípade vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti je najvhodnejšie, ak žena začne užívať Zenadeu v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- *Prechod z antikoncepčnej metódy obsahujúcej iba gestagén („minitableta“, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS)*

Žena môže prejsť z „minitablety“ kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcií v deň, kedy sa má aplikovať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch je potrebné odporučiť použiť navyše počas prvých sedem dní užívania tabliet bariérovú metódu antikoncepcie.

- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*

Žena môže začať s užívaním okamžite. V tomto prípade nepotrebuje ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Žene sa má odporučiť, aby začala užívanie medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne s užívaním neskôr, je potrebné jej odporučiť, aby použila navyše bariérovú metódu antikoncepcie počas prvých siedmich dní užívania tabliet. Ak však už došlo k pohlavnému styku, je potrebné vylúčiť graviditu alebo žena musí počkať na prvé menštruačné krvácanie pred začatím užívania COC.

Postup pri vynechaní tablety

Ak sa užitie tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je narušená. Žena musí užiť tabletu hneď ako si uvedomí svoju chybu a nasledujúcu tabletu potom užije vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť narušená. Ďalšie opatrenia sa potom môžu riadiť základnými pravidlami uvedenými nižšie:

1. Užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na čas dlhší ako sedem dní.
2. Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária je potrebné nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

V súlade s týmito pravidlami sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné odporúčania:

- *1. týždeň*

Žena musí užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, len čo si chybu uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu antikoncepcie ako je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, je potrebné zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím bližšie boli tieto tablety k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- *2. týždeň*

Žena musí užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, len čo si chybu uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety pravidelne počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou, ďalšie antikoncepcčné opatrenia nie sú potrebné. Ak to tak nie je alebo ak žena vynechala viac ako jednu tabletu, je potrebné odporučiť zvláštne antikoncepcčné opatrenia počas siedmich dní.

– 3. týždeň

Vzhľadom na nastávajúci interval bez užívania tabliet je veľké nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Aj tak však možno upravením schémy užívania predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Ak sa pacientka bude riadiť niektorým z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcčné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety užíla všetky tablety správne. Ak tomu tak nie je, musí žena zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepcčné opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

- Užívateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, len čo si chybu uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie tabliet z nasledujúceho balenia potom začne okamžite po využití predchádzajúceho, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne dostaví až po využití druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
- Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasne používaného balenia. Tým vznikne interval siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy sa tablety vynechali a nasleduje užívanie tabliet z ďalšieho balenia.

Ak žena zabudne užiť tablety a nasledovne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, je potrebné zvážiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažnejších gastrointestinálnych porúch (napr. vracanie alebo silná hnačka) absorpcia liečiv nemusí byť úplná a sú potrebné ďalšie antikoncepcčné opatrenia.

Ak počas 3 – 4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, môže sa použiť postup pri vynechaní tablety uvedený v časti 4.2. Ak žena nechce narušiť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť extra tabletu (tablety) z ďalšieho balenia.

Ako posunúť alebo oddialiť krvácanie

Ak si žena praje oddialiť krvácanie, musí pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho balenia Zenadey bez zvyčajnej prestávky. Tak možno pokračovať podľa potreby až do využitia druhého balenia. Počas tejto doby môže žena pozorovať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie. Po sedemdnovom intervale bez užívania tabliet potom žena opäť pokračuje v pravidelnom užívaní Zenadey.

Ak si žena praje presunúť svoj cyklus na iný deň v týždni, než na ktorý vychádza v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia, ale že bude dochádzať počas užívania tabliet z nasledujúceho balenia k medzimenštruačnému krvácaniu a špineniu (podobne ako pri oddialení krvácania).

Dodatočné informácie pre osobitné populácie

Pediatrická populácia

Zenadea je indikovaná až po menarché.

Staršie ženy

Neaplikovateľné. Zenadea nie je indikovaná po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

U žien so závažnou poruchou funkcie pečene je Zenadea kontraindikovaná (pozri tiež časť 4.3).

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

Použitie Zenadey nebolo skúmané u žien s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania Zenadey v tejto populácii.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá užívať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa ktoréhokoľvek z týchto stavov vyskytne počas užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie po prvýkrát, užívanie sa musí okamžite ukončiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (venous thromboembolism, VTE).
 - Venózna tromboembólia – prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia 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 (arterial thromboembolism, ATE).
 - Arteriálna tromboembólia – prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napr. *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, [transient ischaemic attack, TIA]).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - 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 cievnymi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Závažné ochorenie pečene, práve prebiehajúce alebo v anamnéze, až do návratu pečenných funkcií na referenčné hodnoty.
- Existujúce nádory pečene alebo ich výskyt v anamnéze (benígne alebo malígne).
- Prítomné malignity ktoré môžu byť ovplyvniteľné pohlavnými steroidmi (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka), alebo podozrenia na ne.
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Gravidita alebo podozrenie na ňu.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie Zenadey a liekov obsahujúcich ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekov obsahujúcich glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Zenadey sa má s danou ženou prekonzultovať. Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu, alebo

prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má užívanie Zenadey ukončiť.

Cirkulačné poruchy

Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

Užívanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej neužívaním. Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, ako napríklad Zenadea, môžu mať toto riziko až 1,6-násobne vyššie. Rozhodnutie užívať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri užívaní CHC, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku užívania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí užívania CHC po prerušení užívania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré neužívajú 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).

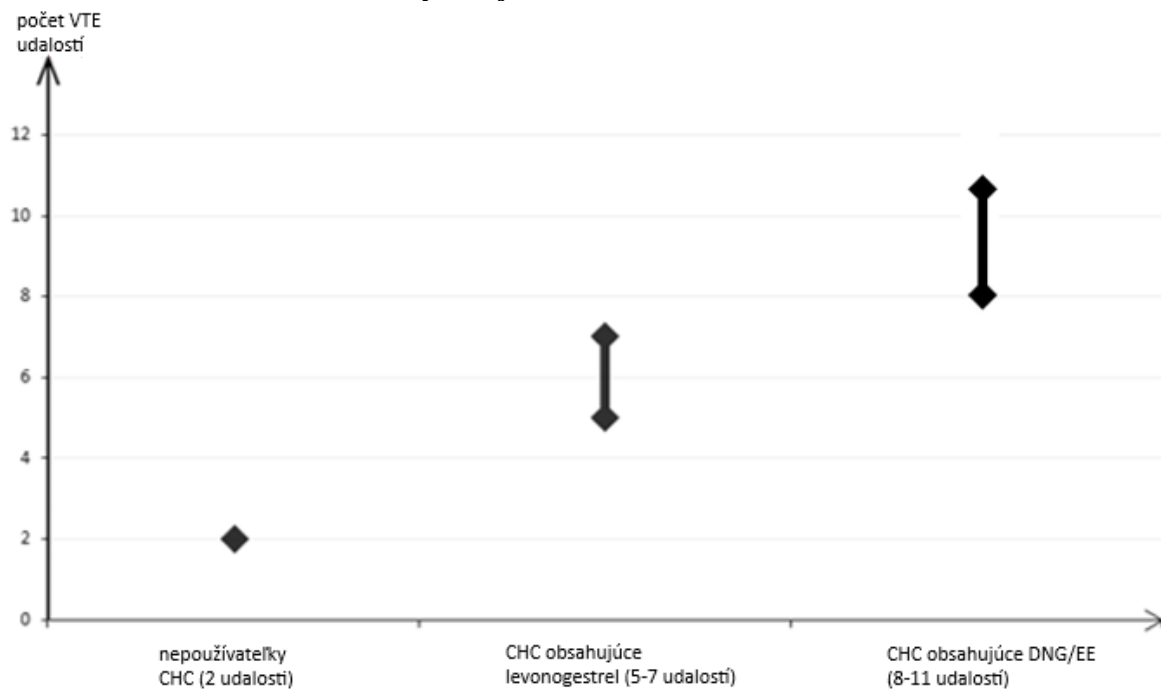
Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízкодávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu) ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 v priebehu jedného roka.

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré užívajú nízкодávkovú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

Odhaduje sa², že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 8 až 11 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol.

Počet výskytov VTE za rok je nižší než počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode. VTE sa môže v 1 až 2% prípadov skončiť smrťou.

Počet VTE udalostí u 10 000 žien počas jedného roka



¹ Stredný bod rozpätia 5 – 7 (prípádov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.

² Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE u užívateľiek Zenadey je mierne vyššie v porovnaní s užívateľkami COC obsahujúcimi levonorgestrel (pomer rizika 1,57 s rizikom v rozmedzí od 1,07 do 2,30)

Mimoriadne zriedkavo bol hlásený výskyt trombózy u užívateľiek CHC v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, renálnych, cerebrálnych alebo retinálnych žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u užívateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku 1).

Zenadea je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venózne 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 1 Rizikové faktory vzniku VTE.

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	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 používanie tablety (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. Ak sa užívanie Zenadey nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Poznámka: dočasná imobilizácia	

vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, 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 predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o užívaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový <i>lupus erythematosus</i> , 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 možnej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (pre informácie o „Fertilite, 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 zdravotníckeho pracovníka, že užíva 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 stoji 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 častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej 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 užívanie 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 užívateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku 2). Zenadea je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (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 zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka 2 Rizikové faktory pre vznik ATE.

Rizikový faktor	Komentár
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 ²)	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 ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu užívania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie užívania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový <i>lupus erythematosus</i> .

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva 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 u 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 (myocardial infarction, MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,

- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Nádory

Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre vznik rakoviny krčka maternice je pretrvávajúca infekcia ľudským papilomavírusom (human papilloma virus, HPV). Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že k tomuto zvýšenému riziku môže ďalej prispieť dlhodobé užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC), naďalej však pretrvávajú rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa tieto nálezy dajú pripísať iným faktorom napríklad cervikálnemu skriningu a sexuálnemu správaniu, vrátane používania bariérovej antikoncepcie.

Meta-analýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnózy rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v období 10 rokov po ukončení užívania COC. S ohľadom na fakt, že výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika rakoviny prsníka u užívateľiek COC môže byť zapríčinené skoršou diagnózou, biologickým účinkom COC alebo kombináciou oboch faktorov. Rakovina prsníka diagnostikovaná u súčasných alebo bývalých užívateľiek býva zvyčajne klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC nikdy neužívali.

V ojedinelých prípadoch sa u žien užívajúcich COC diagnostikovali benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. Zriedkavo viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnostike musí uvažovať o možnom nádore pečene.

Výskyt malígnych nádorov môže viesť k život ohrozujúcim stavom alebo k úmrtiam.

Iné stavy

U žien, ktoré majú hypertriglyceridémiu alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo mierne zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Ak sa však v priebehu užívania COC rozvinie klinicky signifikantná hypertenzia, je lepšie, keď lekár v rámci opatrnosti perorálnu antikoncepciu vysadí a lieči hypertenziu. Ak lekár uzná za vhodné, je možné COC znovu nasadiť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC sa popisuje zhoršenie alebo prvý výskyt nasledovných stavov, ale dôkaz o súvislosti s užívaním COC nie je presvedčivý: žltacka a/alebo pruritus pri cholestáze, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky hereditárneho a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečenejých funkcií až do času, kým sa markery pečenejých funkcií vrátia na referenčné hodnoty. Prerušenie užívania COC takisto vyžaduje recidíva cholestatickej žltacky a/alebo s cholestázou spojený pruritus, ktoré sa prvý raz objavili v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že je u žien s diabetes mellitus, ktoré užívajú nízke dávky COC (menej ako 0,05 mg etinylestradiolu) nutné kvôli diabetes zmeniť terapeutický režim. V každom prípade sa však ženy s diabetes mellitus užívajúce COC musia starostlivo sledovať.

S užívaním COC môže mať súvislosť Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

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

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze *chloasma gravidarum*. Ženy, ktoré majú predispozíciu na vznik chloazmy, sa počas užívania COC majú vyhýbať slneniu a expozícii ultrafialovému žiareniu.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Zenadey sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóзной a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Zenadey v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktorocho 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 odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Výraznejšie zlepšenie prejavov akné je zvyčajne viditeľné až po treťom cykle.

Zníženie účinnosti

Účinnosť kombinovanej perorálnej antikoncepcie sa môže znížiť, ak sa napríklad vynechá užitie tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo ak sa súčasne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

Pri užívaní ktoréhokoľvek kombinovanej perorálnej antikoncepcie (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.

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

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívalo pred prvým vynechaným krvácaním pravidelne alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa majú vziať do úvahy odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Účinky ďalších liekov na užívanie Zenadey

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

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas približne 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávať.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce lieky indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby liekom a počas 28 dní od jej ukončenia.

Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využívaní tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa má začať hneď po predošlom bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečeňové enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov), napr.:

barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, , primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne tiež felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie

Pri súbežnom podávaní s COC môžu mnohé inhibítory HIV/HCV-proteázy a nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Tieto zmeny môžu byť klinicky relevantné v niektorých prípadoch.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov)

Dienogest je substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A4.

Súbežné podávanie silných a stredne silných inhibítorov CYP3A4 ako azolové antimykotiká (napr.: itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (napr.: klaritromycín, erytromycín), diltiazém a grapefruitový džús môže zvyšovať koncentrácie estrogénu a/alebo gestagénov v plazme.

Zistilo sa, že dávky etorikoxibu 60 až 120 mg/deň zvyšujú koncentrácie etinylestradiolu v plazme 1,4 až 1,6-násobne ak sa užívajú súbežne s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou 0,035 mg etinylestradiolu.

Účinky Zenadey na užívanie iných liekov

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môžu ich plazmatické a tkanivové koncentrácie buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Avšak na základe údajov z *in vitro* štúdií je inhibícia CYP enzýmov pri terapeutickej dávke dienogestu nepravdepodobná.

In vitro, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a silne viazaný inhibítor CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2. V klinických štúdiách, užívanie hormonálnej antikoncepcie

obsahujúcej etinylestradiol nevedlo k nárastu alebo iba slabو zvyšovalo plazmatické koncentrácie substrátov CYP3A4 (napr. midazolam) pokým plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 boli zvýšené slabо (napr. teofylín) alebo stredne silne (napr. melatonín, tizanidín).

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 (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 sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto musia užívatelky Zenadey prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu len gestogén alebo nehormonálne metódy) pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. Zenadeu možno znovu začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Laboratórne vyšetrenia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Zenadea sa nesmie používať v tehotenstve. Ak dôjde k otehotneniu počas užívania Zenadey, ďalšie užívanie sa musí ukončiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie však nezaznamenali akékoľvek zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu pred graviditou, ani teratogénny vplyv kombinovanej perorálnej antikoncepcie nedopatrením užívaných v ranej gravidite.

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

Dojčenie

Laktácia môže byť ovplyvnená kombinovanou perorálnou antikoncepciou, ktoré môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka dieťa úplne neodstaví. Do materského mlieka sa môže vylučovať malé množstvo antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozoroval žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky Zenadey pri používaní v indikáciách perorálnej antikoncepcie alebo liečby stredne závažných prejavov akné u žien, ktoré chcú tiež používať antikoncepciu, sú bolesti brucha a bolesť prsníkov. Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú u ≥ 1 % užívateliek.

Závažnými nežiaducimi účinkami sú arteriálna a venózna tromboembólia.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza frekvencie nežiaducich účinkov hlásených v klinických štúdiách (N = 4 942) s dienogestom/etinylestradiolom v oboch indikáciách. Nežiaduce reakcie sú uvedené v poradí klesajúcej závažnosti v každej skupine.

Tabuľkový prehľad vedľajších účinkov

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce liekové reakcie dienogestu/etinylestradiolu rozdelené do skupín podľa MedDRA terminológie s frekvenciou: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). Iné nežiaduce účinky založené na postmarketingovom sledovaní, kde frekvenciu nemožno odhadnúť, sú uvedené ako „neznáme“.

MedDRA trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	menej časté	vaginitída vulvovaginitída vaginálna kandidóza alebo iné vulvovaginálne mykotické infekcie
	zriedkavé	salpingooforitída infekcia močových ciest cystitída mastitída cervicitída mykotické infekcie kandidóza orálny herpes chrípka bronchitída sinusitída infekcie horných dýchacích ciest vírusová infekcia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	zriedkavé	maternicové leiomyómy lipóm na prsníku
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	anémia
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	precitlivenosť
	neznáme	zhoršenie príznakov hereditárneho a získaného angioedému
Poruchy endokrinného systému	zriedkavé	virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	zvýšená chuť do jedla
	zriedkavé	anorexia
Psychické poruchy	menej časté	depresívna nálada
	zriedkavé	depresia mentálne poruchy insomnia poruchy spánku agresivita
	neznáme	zmeny nálady znížené libido zvýšené libido
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	závrat migréna
	zriedkavé	mŕtvica mozgovocievne ochorenie dystónia

Poruchy oka	zriedkavé	suchosť oka podráždenie oka oscilopsia poškodenie zraku
	neznáme	neznášanlivosť kontaktných šošoviek
Poruchy ucha a labyrintu	zriedkavé	náhla strata sluchu tinnitus vertigo poškodenie sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zriedkavé	kardiovaskulárne ochorenie tachykardia ¹
Poruchy ciev	menej časté	hypertenzia hypotenzia
	zriedkavé	venózne a arteriálne tromboembolické príhody* tromboflebitída diastolická hypertenzia ortostatická porucha cirkulácie návaly horúčavy varikózne žily porucha žíl bolesť žíl venózna tromboembólia (VTE) arteriálna tromboembólia (ATE)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	astma hyperventilácia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	bolesť brucha ² nauzea vracanie, hnačka
	zriedkavé	gastritída enteritída dyspepsia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	akné alopécia vyrážka ³ svrbenie ⁴
	zriedkavé	alergická dermatitída atopická dermatitída/ neurodermatitída ekzém psoriáza hyperhidróza chloazma porucha pigmentácie/ hyperpigmentácia seborea tvorba lupín hirzutizmus porucha kože kožné reakcie koža pripomínajúca pomarančovú kôru

		pavúčikovitý névus
	neznáme	žihľavka nodózný erytém multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zriedkavé	bolesť chrbta mierna bolesť svalov a kostí myalgia bolesť v končatinách
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	bolesť prsníkov ⁵
	menej časté	abnormálne krvácanie z vysadenia medzimenštruačné krvácanie ⁷ zväčšenie prsníkov ⁸ opuch prsníkov dysmenorea výtok z genitálií/ vaginálny výtok ovariálne cysty bolesť panvy
	zriedkavé	cervikálna dysplázia cysta na vajíkovode alebo vaječníku bolesť vajíkovodu alebo vaječníka cysty v prsníkoch fibrocystové ochorenie prsníka dyspareunia galaktorea poruchy menštruácie
	neznáme	výtok z prsníka
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	zriedkavé	prejav asymptomatického prídavného prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	únava ⁹
	zriedkavé	bolesť na hrudníku periférny edém ochorenie podobné chrípke zápal horúčka podráždenosť
	neznáme	zadržiavanie tekutín
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté	zmeny telesnej hmotnosti ¹⁰
	zriedkavé	zvýšená hladina krvných triglyceridov hypercholesterolémia

¹ vrátane zvýšenej tepovej frekvencie² vrátane bolesti v hornej a dolnej časti brucha, miernej bolesti/distenzie brucha³ vrátane makulárnej vyrážky⁴ vrátane generalizovaného pruritu⁵ vrátane miernej bolesti v prsníkoch a citlivosti prsníkov⁶ vrátane menorágie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey⁷ pozostávajúce z krvácania z pošvy a metrorágie⁸ vrátane hyperémie prsníkov a opuchu prsníkov⁹ vrátane asténie a pocitu ťažoby¹⁰ vrátane zvýšenia, zníženia a kolísania telesnej hmotnosti

* Frekvencia odhadnutá na základe epidemiologických štúdií zahŕňajúcich skupinu kombinovaných antikoncepcií.

„Venózne a arteriálne tromboembolické príhody“ zahŕňajú tieto zdravotnícke jednotky: Oklúzia periférnej hlbkej žily, trombóza a embólia/pľúcna vaskulárna oklúzia, trombóza, embólia a infarkt/infarkt myokardu/mozgový infarkt a vaskulárna udalosť nešpecifikovaná ako krvácajúca príhoda.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky s veľmi nízkou frekvenciou alebo s oneskoreným nástupom príznakov, ktoré súvisia so skupinou kombinovanej perorálnej antikoncepcie sú uvedené nižšie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4):

U žien užívajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nádory

- U používateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s COC nie je známa.
- Nádory pečene (benígne a malígne).

Iné stavy

- Zvýšené riziko výskytu pankreatitídy pri užívaní COC u žien s hypertriglyceridémiou.
- Hypertenzia.
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: žltáčka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový *lupus erythematosus*; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; *herpes gestationis*; strata sluchu spôsobená otosklerózou.
- Poruchy funkcie pečene.
- Zmeny v glukózovej tolerancii alebo účinok na periférnu inzulínovú rezistenciu.
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída.
- Chloazma.

Interakcie

Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liekmi (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

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

Nie sú žiadne hlásenia o závažných nežiaducich účinkoch predávkovania. Vyskytnúť sa môžu tieto prejavy: nevoľnosť, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže vyskytnúť aj u dievčat pred ich menarché, ak náhodne užijú liek.

Neexistujú žiadne antidotá a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie,
ATC kód: G03AA16

Antikoncepčný účinok kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC) je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejší z nich je inhibícia ovulácie a zmena v cervikálnej sekrécii.

Postregistračná štúdia (PASS) ukázala, že frekvencia VTE kolísala medzi 7 – 10 na 10 000 ženských rokov v prípade, keď sa používala nízka dávka estrogénu v COC (nižšia ako 50 mikrogramov etinylestradiolu). Najnovšie údaje ukazujú, že frekvencia VTE je približne 4 na 10 000 ženských rokov u žien, ktoré nie sú tehotné a neužívajú COC a pohybuje sa od 20 do 30 u tehotných žien a žien po pôrode.

Okrem ochrany proti gravidite poskytuje kombinovaná perorálna antikoncepcia ďalšie výhody, ktoré popri negatívnych vlastnostiach (pozri Upozornenia a Nežiaduce účinky) môžu byť užitočné pri rozhodovaní, či zvoliť túto metódu antikoncepcie. Cyklus je pravidelnejší, menštruácia je často menej bolestivá a krvácanie slabšie. Vďaka tomu sa môže zmierniť deficit železa.

Gestagénová zložka Zenadey, dienogest, je silný gestagén a ako jediný z derivátov nortestosterónu má antiandrogénnu aktivitu. Dôkazy antiandrogénneho pôsobenia vyplynuli aj z klinickej štúdie s pacientmi, ktorí mali zápalovú formu *acne vulgaris*.

Dienogest tiež priaznivo ovplyvňuje lipidový profil so vzostupom HDL.

Okrem toho je dokázané zníženie rizika výskytu karcinómu endometria a karcinómu ovárií. Ďalej sa ukázalo, že kombinovaná perorálna antikoncepcia vo vysokých dávkach (0,05 mg etinylestradiolu) redukuje výskyt ovariálnych cýst, zápalových ochorení panvy, benígnych ochorení prsníka a ektopického tehotenstva. Zostáva ešte potvrdiť, či toto platí aj pre nízкодávkovú kombinovanú perorálnu antikoncepciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dienogest

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dienogest absorbuje rýchlo a takmer úplne. Maximálna koncentrácia v plazme 51 ng/ml sa dosiahne asi za 2,5 hodiny po jednorazovom podaní.

Biologická dostupnosť v kombinácii s etinylestradiolom je asi 96 %.

Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na proteín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) alebo transportný proteín viažuci kortikoidy (korticosteroid binding globulin, CBG). Asi 10 % celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomné ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie SHBG vyvolané etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu dienogestu na bielkoviny séra. Distribučný objem dienogestu je v rozmedzí 37 až 45 l.

Biotransformácia

Dienogest sa metabolizuje hlavne hydroxyláciou a konjugáciou za tvorby endokrinologicky inaktívnych metabolitov. Tieto metabolity rýchlo miznú z plazmy, takže v ľudskej plazme sa popri nezmenenom dienogeste nepozorujú žiadne metabolity. Celkový klírens po jednorazovom podaní je 3,6 l/h.

Eliminácia

Hladiny dienogestu v sére klesajú s polčasom 8,5 – 10,8 hodiny. Iba nepatrné množstvá dienogestu sa renálne vylučujú v nezmenenej forme. Jeho metabolity sa vylučujú močom a žľou v pomere 3:1. Polčas vylučovania metabolitov je 14,4 hodín.

Rovnovážny stav

Hladiny SHBG farmakokinetiku dienogestu neovplyvňujú. Po užití dennej dávky sérové hladiny liečiva stúpnu asi 1,5-krát a rovnovážny stav sa dosiahne po užití asi 4 denných dávok.

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol sérovej koncentrácie, asi 67 pg/ml, sa dosiahne za 1,5 až 4 hodiny. V priebehu absorpcie a prvého prechodu pečeňou sa etinylestradiol v značnej miere metabolizuje, v dôsledku čoho je priemerná perorálna biologická dostupnosť asi 44 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa vo vysokej miere, ale nešpecificky viaže na sérový albumín (približne 98 %) a indukuje zvýšenie sérovej koncentrácie SHBG. Zaznamenaný distribučný objem je asi 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha výraznému črevnému a pečenevemu first-pass metabolizmu. Etinylestradiol sa metabolizuje najmä aromatickou hydroxyláciou, ale vzniká široké spektrum hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné vo voľnej forme, a aj ako konjugáty s glukuronidmi a sulfátmi. Rýchlosť metabolického klirensu etinylestradiolu je asi 2,3 – 7 ml/min/kg.

Eliminácia

Hladiny etinylestradiolu klesajú v dvoch dispozičných fázach, charakterizovaných polčasmi približne 1 hodina a 10 – 20 hodín. Nezmenený etinylestradiol sa nevylučuje, jeho metabolity sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu druhej polovice liečebného cyklu, kedy sú sérové hladiny liečiva v porovnaní s jednotlivou dávkou asi dvojnásobné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, toxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Treba však mať na pamäti, že pohlavné steroidy môžu stimulovať rast niektorých hormonálne dependentných tkanív a nádorov.

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že etinylestradiol a dienogest majú potenciál predstavovať riziko pre vodné životné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy

kukurličný škrob

povidón

sodná soľ karboxymetylškrobu (druh A)

stearát horečnatý

Obal tablety

AquaPolish biela 014,17 MS, ktorá sa skladá z:

hypromelózy (E464)

hydroxypropylcelulózy (E463)

mastenca (E553b)

hydrogenovaného bavlníkového oleja

oxidu titaničitého (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Zenadea filmom obalené tablety sú balené do tepelne tvarovaných blistrových balení pozostávajúcich z tvrdej PVC/PVDC fólie a tepelne uzatvorenej hliníkovej fólie.

Veľkosti balenia:

1 x 21 filmom obalených tabliet

3 x 21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0600/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. marca 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025