

1. IME ZDRAVILA

Zulfija 75 mikrogramov/30 mikrogramov obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 75 mikrogramov gestodena in 30 mikrogramov etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 37,155 mg of laktoze monohidrata in 19,66 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Rumene, okrogle, bikonveksne obložene tablete, premera 5,1 mm do 6,1 mm, brez vtisnjene oznake.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kako jemati zdravilo Zulfija

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete je treba jemati dnevno, neprekinjeno 21 dni zapored. Tablete iz naslednjega pretisnega omota je treba začeti jemati po obdobju brez tablet. Odtegnitvena krvavitev se ponavadi pojavi 2-3 dni po zadnji tableti in še traja pred začetkom jemanja tablet iz novega pretisnega omota.

Kako začeti jemanje zdravila Zulfija

Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov v zadnjem mesecu

Ženska mora začeti uporabljati tablete prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve). Začne lahko tudi v obdobju od 2. do 5. dneva, vendar je v tem primeru priporočljivo, da v prvem ciklusu prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom ali spermicid).

Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih peroralnih kontraceptivov, nožničnega prstana ali transdermalnega obliža) na zdravilo Zulfija

Ženska naj začne jemati zdravilo Zulfija na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo aktivno tableto njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva, oziroma najkasneje prvi dan po običajnemu premoru brez tablet ali uporabi tablet s placebom predhodnega kontraceptiva.

Pri prehodu z nožničnega prstana ali transdermalnega obliža, naj začne jemati zdravilo Zulfija na dan odstranitve, najkasneje pa na dan, ko bi morala dobiti nov nožnični prstan ali transdermalni obliž.

Prehod z zgolj progestagenske zaščite (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinega sistema (IUS), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Zulfija katerikoli dan. Prvo tableto zdravila Zulfija mora vzeti dan, ki sledi dnevu, ko je vzela tableto, ki vsebujejo samo

progestagen. Pri prehodu z vsadka ali IUS, naj ženska prične jemati zdravilo Zulfija na dan odstranitve vsadka. Pri prehodu z injekcij, naj ženska prične jemati zdravilo Zulfija na dan, ko je čas za naslednjo injekcijo. V vseh teh primerih je treba ženski svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko takoj začne jemati zdravilo Zulfija; dodatna kontracepcija v tem primeru ni potrebna.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila Zulfija 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne jemati zdravilo Zulfija pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska pred tem že imela spolni odnos, je treba pred začetkom uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov izključiti nosečnost ali počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Pediatrična populacija

Podatkov za pediatrično populacijo ni na voljo. Varnost in učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov je bila dokazana samo pri odraslih ženskah v rodni dobi.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Če ženska vzame katerokoli tableto manj kot 12 ur prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če ženska vzame katerokoli tableto več kot 12 ur prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru izpuščenih tablet se ravnamo po naslednjih dveh osnovnih pravilih:

1. jemanja tablet se ne sme nikoli prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje osi hipotalamus–hipofiza–jajčniki je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi dati naslednje nasvete:

1. teden

Ženska mora vzeti zadnjo pozabljeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti 2 tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih 7 dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih 7 dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Več tablet kot je pozabila vzeti in bližje kot so rednemu obdobju brez tablet, večje je tveganje za zanositev.

2. teden

Ženska mora vzeti zadnjo pozabljeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti 2 tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je ženska tablete v zadnjih 7 dneh pred prvo pozabljeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne kontracepcijske metode. V nasprotnem primeru in v primeru, če je pozabila vzeti več kot eno tableto, ji je treba svetovati, da v naslednjih 7 dneh uporablja dodatno kontracepcijsko metodo.

3. teden

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je veliko, ker se približuje čas 7-dnevnega obdobja brez tablet. S prilagoditvijo jemanja tablet je mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih 7 dneh pred prvo pozabljeno tableto vzela pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih 7 dneh uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

- Ženska mora vzeti zadnjo pozabljeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti 2 tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota mora začeti takoj, ko je načeti omot porabljen, se pravi, da med pretisnima omotoma ne sme biti obdobja brez tablet. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve, preden vzame vse tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitev v dneh, ko jemlje tablete.
- Ženski lahko tudi svetujete, da preneha z jemanjem tablet iz načetega pretisnega omota. V tem primeru naj ima do 7-dnevni premor brez tablet, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tableto, potem naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v prvem običajnem obdobju brez tablet ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Kaj storiti v primeru bruhanja/driske

Če se bruhanje pojavi v 3 – 4 urah po zaužitju tablete, je absorpcija lahko nepopolna. V tem primeru je treba upošteviti zgoraj napisani nasvet o ravnanju v primeru pozabljenih tablet. Driska lahko zmanjša učinkovitost, ker preprečuje popolno absorpcijo. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

V primeru dolgotrajnih ali hujših prebavnih motenj, mora ženska uporabiti dodatno kontracepcijsko zaščito in/ali se mora posvetovati s svojim zdravnikom.

Kako prestaviti ali odložiti mesečno krvavitev

Samo v izjemnih primerih lahko mesečno krvavitev odložimo, kakor je opisano spodaj.

Če želi ženska odložiti mesečno krvavitev, naj takoj nadaljuje z jemanjem tablet zdravila Zulfija iz naslednjega pretisnega omota brez obdobja brez tablet. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi in še ni vzela vseh tablet iz drugega pretisnega omota, vendar ne dlje. V času odložitve mesečne krvavitve se lahko pojavijo vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Zulfija naj nadaljuje po običajnem 7-dnevnem obdobju brez tablet.

Če želi ženska premakniti začetek mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot jo ima sicer ob trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje brez tablet za toliko dni, kolikor želi. Kolikor krajši je premor, toliko večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in se bodo vmesna krvavitev ali krvavi madeži pojavili med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Zulfija ne smejo uporabljati ženske, ki imajo katero od spodaj navedenih stanj ali bolezni:

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Prisotnost ali anamneza venskih tromboemboličnih dogodkov (globoka venska tromboza, pljučna embolija) s faktorji tveganja ali brez njih (glejte poglavje 4.4).
- Prisotnost ali anamneza arterijskih tromboemboličnih dogodkov, še zlasti miokardnega infarkta ali možgansko-žilnih bolezni (glejte poglavje 4.4).
- Podedovano ali pridobljeno nagnjenost k venski ali arterijski trombozi, kot je rezistenca proti APC, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant).
- predhodni prodromski simptomi tromboze (npr. prehodni ishemični napad, angina pectoris).
- Srčno-žilne bolezni, tj. bolezni srca, srčnih zaklopk, motnje srčnega ritma.
- Glavobole (vključno z migreno) z žariščnimi nevrološkimi znaki, kot je aura.
- Akutne in kronične motnje jetrne funkcije (vključno z Dubin-Johnsonovim sindromom, Rotorjevim sindromom), prisotnost ali anamnezo jetrnih tumorjev, prisotnost idiopatske zlatenice ali pruritus med nosečnostjo.
- Pankreatitis ali anamnezo pankreatitisa v povezavi s hudo hipertrigliceridemijo.

- Prisotnost hudih ali multiplih dejavnikov tveganja za arterijsko trombozo:
 - o sladkorne bolezni z zapleti na ožilju,
 - o hude hipertenzije,
 - o hude dislipoproteinemije.
- Hormonsko odvisnih tumorjev (odvisni od ravni spolnih steroidnih hormonov, npr. rak dojke ali endometrija).
- Diagnostično neopredeljeno nožnično krvavitev.
- Nosečnost ali sum nanjo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

V primeru prisotnosti katerekoli od spodaj navedenih bolezni ali dejavnikov tveganja je treba za vsako žensko pretehtati koristi uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov v primerjavi z možnimi tveganji in se z njo o tem pogovoriti, preden se ženska odloči za kombinirane peroralne kontraceptive. V primeru poslabšanja, stopnjevanja ali prvega pojava katere od teh bolezni ali dejavnikov tveganja se mora ženska posvetovati s svojim zdravnikom. Zdravnik naj potem oceni, ali je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti.

- Bolezni obtočil

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je tveganje za pojav venske tromboembolije (VTE) večje kot pri ženskah, ki jih ne uporabljajo. Povečano tveganje za pojav VTE je največje v prvem letu prve uporabe.

Epidemiološke študije so pokazale, da je pogostnost VTE pri ženskah, ki nimajo znanih dejavnikov tveganja za VTE in uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive z nizkim odmerkom estrogena (< 50 µg etinilestradiola) okoli 20 primerov na 100.000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel) do 40 primerov na 100.000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden). To je primerljivo s 5 do 10 primerov na 100.000 žensk-let med neuporabnicami in 60 primerov na 100.000 nosečnosti. VTE se v 1 – 2 % primerov konča smrtno.

V epidemioloških študijah so povezovali uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov tudi s povečanim tveganjem za arterijsko (miokardni infarkt, prehodni ishemični napad) tromboembolijo. Izredno redko so pri ženskah, ki so jemale kontracepcijske tablete, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih, možganskih ali mrežničnih venah in arterijah. O tem, ali so ti dogodki povezani z jemanjem hormonskih kontraceptivov, ni enotnega mnenja.

Simptomi venskih ali arterijskih trombotičnih/tromboemboličnih dogodkov ali možgansko-žilnih dogodkov vključujejo:

- nenavadno, enostransko bolečino v nogi in/ali oteklost noge,
- nenadno hudo bolečino v prsnem košu, ne glede na to, ali se širi v levo roko ali ne,
- nenadno težko dihanje,
- nenaden pojav kašlja,
- vsak nenavaden, hud, dolgotrajen glavobol,
- nenadno delno ali popolno izguba vida,
- diplopijo,
- nerazločno govorjenje ali afazijo,
- vrtoglavico,
- kolaps z žariščnim epileptičnim napadom ali brez njega,
- šibkost ali zelo izrazito odrevenelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa,
- motorične motnje,
- "akutni" abdomen.

Tveganje za venske trombembolične zaplete se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, povečuje s:

- starostjo,
- pozitivno družinsko anamnezo (venska trombembolija pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu,
- dolgotrajno imobilizacijo, večjo operacijo, vsako operacijo nog ali večjo poškodbo. V takšnih okoliščinah je priporočljivo prekiniti z jemanjem kontracepcijskih tablet (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti jemati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Če jemanje tablet ni prekinjeno vnaprej, je treba razmisliti o antitrombotični zaščiti,
- debelostjo (indeks telesne mase več kot 30 kg/m^2),
- o možni vlogi varikoznih ven in površinskega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske trombembolije ni enotnega mnenja.

Tveganje arterijskih trombemboličnih zapletov ali možgansko-žilnih dogodkov se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, povečuje s:

- starostjo,
- kajenjem (ženskam po 35. letu je treba strogo odsvetovati kajenje, če želijo jemati kombinirane peroralne kontraceptive),
- dislipoproteinemijo,
- hipertenzijo,
- migreno,
- debelostjo (indeks telesne mase več kot 30 kg/m^2),
- pozitivno družinsko anamnezo (arterijska trombembolija pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu.
- boleznijo srčnih zaklopk,
- atrijsko fibrilacijo.

Kontraindikacijo lahko predstavlja tudi prisotnost enega resnega dejavnika tveganja ali več hkratnih dejavnikov tveganja za vensko oz. arterijsko bolezen. Upoštevati je treba tudi možnost antikoagulantne zaščite. Ženske, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, je treba posebej opozoriti, da se morajo v primeru možnih simptomov tromboze posvetovati s svojim zdravnikom. V primeru suma na trombozo ali potrjene tromboze je treba prekiniti jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Zaradi teratogenosti antikoagulantnega zdravljenja (kumarinov) se je treba odločiti za ustrezne druge kontracepcijske metode.

V puerperiju je treba upoštevati večje tveganje za pojav trombembolije (za informacije o uporabi med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.6).

Med drugimi boleznimi, ki jih povezujejo z neželenimi dogodki na ožilju, so sladkorna bolezen, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična anemija.

Če se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom možgansko-žilnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

• Tumorji

Nekatere epidemiološke študije navajajo povečano tveganje za pojav raka materničnega vratu pri ženskah, ki so dolgotrajno (> 5 let) jemale kombinirane peroralne kontraceptive, vendar so mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati sočasnemu učinkom spolnega vedenja in drugim dejavnikom tveganja, kot je prisotnost okužbe s humanim papiloma virusom (HPV), še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ($RT = 1,24$) za pojav raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki so kdajkoli jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki kombiniranih peroralnih kontraceptivov niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o benignih, še redkeje pa o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje kombinirane peroralne kontraceptive, pojavijo huda bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialnodiagnostično upoštevati možnost jetrnega tumorja. Uporaba visokoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov ($50 \mu\text{g}$ etinilestradiola) zmanjša tveganje za pojav raka endometrija in jajčnikov. Če to velja tudi za kombinirane peroralne kontraceptive z manjšimi odmerki, še ni potrjeno.

- Druga stanja

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov obstaja povečano tveganje za pankreatitis. Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Le v teh redkih primerih je upravičeno takojšnje prenehanje jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Če se med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva pri že prej obstoječi hipertenziji trajno povišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno povišan krvni tlak ne odzovejo ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. Če se z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je to primerno, kombiniran peroralni kontraceptiv ponovno uvede.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni: zlatenica in/ali pruritus povezan s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, z otosklerozo povezana izguba sluha.

Pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Pri akutnih ali kroničnih motnjah v delovanju jeter je včasih potrebno opustiti jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovi holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se že prej pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti inzulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne kontraceptive (vsebujejo $< 0,05$ mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Poročali so, da je med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prišlo do poslabšanja endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Občasno se lahko pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniških kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov izogibati soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

To zdravilo vsebuje $37,155$ mg laktoze monohidrat na tableto. Bolnice z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika pomanjkanja laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje 19,66 mg saharoze na tableto Bolnice z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija glukoze-galaktoze ali pomanjkanjem saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravniški pregled/posvet

Preden ženska začne jemati zdravilo Zulfija ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (vključno z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti mora krvni tlak in opraviti zdravniški pregled, usmerjen na iskanje stanj/bolezni, navedenih v kontraindikacijah (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozorilih (glejte poglavje 4.4). Ženski je tudi treba svetovati, naj natančno prebere in upošteva navodilo za uporabo. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti na temelju uveljavljenih smernic za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da peroralni kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, ki traja približno tri cikle.

Če nepravilnosti krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba upoštevati možnost nehormonskih vzrokov in izvesti diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se v obdobju brez tablet ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala kombinirani peroralni kontraceptiv v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva izključiti nosečnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije med etinilestradiolom in drugimi učinkovinami lahko privedejo do zmanjšanih ali povečanih serumskih koncentracij etinilestradiola.

Zmanjšane koncentracije etinilestradiola lahko povečajo pojavnost vmesnih krvavitev in nerednih mesečnih krvavitev in lahko morda tudi znižajo učinkovitost kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

Ob sočasni uporabi zdravil, ki vsebujejo etinilestradiol, in zdravilnih učinkovin, ki lahko znižajo koncentracije etinilestradiola v serumu, priporočamo uporabo dopolnilne nehormonske kontracepcijske metode (kot je uporaba kondomov in spermicidov), ki jo mora ženska uporabljati skupaj z redno uporabo zdravila Zulfija. V primeru dolgotrajne uporabe takšnih zdravilnih učinkovin, kombinirani peroralni kontraceptivi ne smejo biti primarni kontraceptiv.

Po prenehanju uporabe zdravilnih učinkovin, ki lahko privedejo do znižanja koncentracij etinilestradiola v serumu, je uporaba dopolnilne nehormonske metode priporočljiva še za najmanj 7 dni. Daljša uporaba dopolnilne metode je priporočljiva po prenehanju jemanja zdravilnih učinkovin, ki inducirajo jetrne mikrosomalne encime, kar ima za posledico znižanje koncentracije etinilestradiola v serumu. Včasih lahko traja več tednov, da indukcija encimov povsem izzveni, kar je odvisno od odmerka zdravilne učinkovine, dolžine njene uporabe in hitrosti izločanja.

Primeri zdravilnih učinkovin, ki lahko znižajo koncentracije etinilestradiola v serumu:

- vsaka zdravilna učinkovina, ki skrajša čas potovanja skozi prebavila.
- zdravilne učinkovine, ki inducirajo jetrne mikrosomalne encime, kakršne so rifampicin, rifabutin, barbiturati, primidon, karbamazepin, fenilbutazon, fenitoin, deksametazon, grizeofulvin, topiramat, nekateri zaviralci proteaz, modafinil in morda tudi okskarbazepin, felbamat, ritonavir in nevirapin.
- *Hypericum perforatum*, imenovan tudi šentjanževka (morda zaradi indukcije jetrnih mikrosomalnih encimov).
- nekateri antibiotiki (npr. penicilini, tetraciklini), zaradi zmanjšane enterohepatične cirkulacije estrogenov.

Primeri zdravilnih učinkovin, ki lahko povečajo koncentracije etinilestradiola v serumu:

- atorvastatin.
- kompetitivni zaviralci sulfationa v steni prebavil, kot sta askorbinska kislina (vitamin C) in paracetamol.
- učinkovine, ki zavirajo citokrom P 450 3A4 izoenzim, kot so indinavir, flukonazol, vorikonazol in troleandromicin.

Troleandromicin lahko ob sočasni uporabi s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi poveča tveganje za intrahepatično holestazo.

Etinilestradiol lahko ovira presnovo drugih zdravil s tem, da zavira delovanje jetrnih mikrosomalnih encimov ali pa da inducira konjugacijo zdravil v jetrih, predvsem glukuronidacijo, ali pa preko drugih mehanizmov. Tako se lahko koncentracije v plazmi ali tkivih bodisi povečajo (npr. ciklosporin, teofilin, kortikosteroidi) bodisi zmanjšajo (npr. lamotrigin, levotiroksin, valproat).

Za ugotovitev možnih interakcij je treba prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Vpliv na laboratorijske preiskave

- Uporaba peroralnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter (vključno z zmanjšanjem koncentracije bilirubina in alkalne fosfataze), ščitnice (vključno s povečanjem T3 in T4 zaradi zvišanja TBG, zmanjšanjem proste frakcije T3), nadledvičnih žlez (povišane vrednosti kortizola v plazmi, povišane vrednosti kortizol-vezočega globulina, znižane vrednosti dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS), in ledvic (povišane vrednosti kreatinina v plazmi in kreatininskega očistka);
- plazemske koncentracije (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vezočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij;
- parametre presnove ogljikovih hidratov;
- parametre koagulacije in fibrinolize;
- znižanje vrednosti folata v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Zulfija se ne uporablja med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Zulfija zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem (glejte poglavje 4.3).

Podatki o uporabi gestodena pri nosečnicah so preveč omejeni, da bi lahko sklepali o neželenih učinkih gestodena na nosečnost, zdravje ploda ali novorojenca. Zaenkrat ni ustreznih epidemioloških podatkov.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

V obsežnih epidemioloških študijah niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne kontraceptive; prav tako niso

odkrili teratogenih učinkov, če je ženska med zgodnjo nosečnostjo nenamerno jemala kombinirane peroralne kontraceptive. Vendar zaradi učinka zdravilnih učinkovin na hormone ni mogoče povsem izključiti neželenih učinkov, ki bi jih zdravilne učinkovine lahko imele na embriofetalni razvoj.

Dojenje

Majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov so ugotovili v mleku zdravljenih žensk in poročali so o nekaj neželenih učinkih pri dojenih otrocih, vključno z zlatenico in povečanjem dojk.

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljivo, dokler doječa mati otroka povsem ne neha dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Zulfija nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov povezujejo z:

- povečanim tveganjem za arterijske ali venske trombembolične motenje, vključno z miokardnim infarktom, možgansko kapjo, prehodnimi ishemičnimi napadi, vensko trombozo in pljučno embolijo;
- povečanim tveganjem za cervikalno intraepitelno neoplazijo in rakom materničnega vratu;
- povečanim tveganjem za postavitev diagnoze raka dojke;
- povečanim tveganjem za benigne tumorje jeter (npr. fokalno nodularno hiperplazijo, adenom jeter) (glejte poglavje 4.4);

Pogostnost →	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥1/10.000 do <1/1.000	Zelo redki <1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivi vih podatkov)
Organski sistem po MedDRA 13.1 ↓						
Infekcijske in parazitske bolezni		okužbe nožnice (vključno s kandidiazo)				
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)					hepatocelični karcinom, adenom jeter	
Bolezni imunskega sistema				anafilaktične /anafilaktoidne reakcije (vključno z zelo redkimi primeri koprivnice, angioedema, in hudih	Poslabšanje sindroma sistemskega eritematoznega lupusa	

				reakcij z respiratornim i in cirkulacijski mi simptomi)		
Presnovne in prehranske motnje	zastajanje tekočine		povečan ali zmanjšan tek	poslabšanje intolerance za glukozo	poslabšanje porfirije	
Psihiatrične motnje		sprememba razpoloženja, vključno z depresijo, motnje libida				
Bolezni živčevja	glavobol, vključno z migrenami	živčnost omotica			poslabšanje horee	
Očesne bolezni				intoleranca za kontaktne leče	optični nevritis,* tromboza ožilja mrežnice	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				bolezni ušes		
Žilne bolezni			hipertenzija		varikozne vene	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu	trebušni krči, napihnjenost trebuha, driska		pankreatitis, ishemični kolitis	kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				holestatska zlatenica	bolezni žolčnika, vključno z žolčnimi kamni**	hepatocelična poškodba (npr. hepatitis, nenormalno delovanje jeter)
Bolezni kože in podkožja		akne	izpuščaj, kloazma (melazma), ki je lahko trajna, hirsutizem, alopecija	nodozni eritem	multiformni eritem	
Bolezni sečil					hemolitično-uremični	

					sindrom	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	metroragija	boleče dojke, občutljive dojke, povečanje dojk, izcedek iz dojk, dismenoreja, motnje mesečne krvavitve, hipomenoreja, spremembe jakosti mesečne krvavitve, spremembe ektropija in izločka iz materničnega vratu, amenoreja				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost				
Preiskave		povečanje ali zmanjšanje telesne mase	povišanje krvnega tlaka, nenormalni profil lipidov, vključno s hipergliceridemijo,	znižanje vrednosti folata v krvi ***		

* optični nevritis lahko privede do delne ali popolne izgube vida.

** kombinirani peroralni kontraceptivi lahko poslabšajo prisotne bolezni žolčnika in lahko pospešijo nastanek te bolezni pri ženskah, ki prej niso imele kliničnih znakov.

*** terapija s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi lahko zniža raven folata v serumu. To ima lahko klinični pomen, če ženska zanosi kmalu po prenehanju zdravljenja s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi.

Naslednje resne neželene učinke so poročali pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive, glejte poglavji 4.3 in 4.4.

- venske trombembolije (VTE), tj. tromboza globokih ven nog in medenice in pljučna embolija;
- arterijske tromboembolne motnje;
- rak materničnega vratu;
- tumorje jeter;
- olezni kože in podkožja: kloazme.

Pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je pogostnost odkritega raka dojke rahlo povečana. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke, majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Vzročna povezava z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni znana. Za dodatna pojasnila glejte poglavji 4.3 in 4.4

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje velikih peroralnih odmerkov tega zdravila pri mladih otrocih niso privedli do resnih simptomov bolezni. Simptomi prevelikega odmerjanja kontraceptivov pri odraslih in otrocih lahko vključuje navzeo, bruhanje, občutljivost dojk, omotico, bolečine v trebuhu, zaspanost/utrujenost; pri ženskah lahko pride do otegnitvene krvavitve. Specifičnih antidotov ni in nadaljnje zdravljenje, če je potrebno, je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski sistemski kontraceptivi, gestageni in estrogeni, fiksne kombinacije, oznaka ATC: G03A A10

Učinek kombiniranih peroralnih kontraceptivov temelji na zaviranju gonadotropinov. Čeprav je glavni mehanizem delovanja zaviranje ovulacije, drugi mehanizmi, vključno s spremembo cervikalne sluzi (kar spermijem oteži vstop v maternico) in endometrija (kar zmanjša možnost vgnezdenja), dodatno podpirajo kontracepcijski učinek.

Poleg tega, da varujejo pred nosečnostjo, imajo kontracepcijske tablete še več drugih dobrih lastnosti.

Delovanje na mesečno krvavitev:

- mesečni ciklusi postajajo bolj redni.
- zmanjšana izguba krvi in zmanjšana pojavnost anemij, kot posledice pomanjkanja železa.
- zmanjšana pojavnost dismenoreje.

Delovanja, povezana z zaviranjem ovulacije:

- zmanjšana pojavnost funkcionalnih cist na jajčnikih.
- zmanjšana pojavnost izvenmaterničnih nosečnosti.

Druga delovanja

- zmanjšana pojavnost fibroadenomov in fibrocističnih bolezni dojk.
- zmanjšana pojavnost medeničnih vnetnih bolezni.
- zmanjšana pojavnost raka endometrija.
- izboljšanje aken.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Gestoden

Absorpcija

Po peroralni uporabi se gestoden hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 2-4 ng/ml, doseže približno 1 uri po zaužitju enkratnega odmerka. Biološka uporabnost je približno 99 %.

Porazdelitev

Gestoden je vezan na serumske albumin in na spolne hormone vezoči globulin (SHBG). Samo 1-2 % celotne koncentracije zdravilne učinkovine v serumu je prisotne kot prosti steroid, 50-75% ga je specifično vezanega na SHBG. Z etinilestradiolom izzvano povečanje koncentracije SHBG vpliva na vezavo gestodena na beljakovine v serumu, kar povzroči povišanje frakcije, vezane na SHBG, in

znižanje frakcije, vezane na albumin. Povprečni navidezni volumen porazdelitve gestodena je 0,7-1,4 l/kg.

Presnova

Gestoden se popolnoma presnovi po znanih poteh presnove steroidov.

Srednji presnovni očistek iz seruma je 0,8-1,0 ml/min/kg.

Izločanje

Serumske koncentracije gestodena se zmanjšajo v dveh fazah. Za končno fazo dispozicije je značilen razpolovni čas 12-20 ur. Izločajo se samo presnovki gestodena, z razmerjem med izločanjem s sečem in z žolčem 6:4. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Na farmakokinetiko gestodena vpliva koncentracija SHBG, ki jo sočasno uporabljeni etinilestradiol trikratno poveča. Po vsakodnevem vnosu zdravila se serumske koncentracije povečajo približno tri- do štirikrat in dosežejo stanje dinamičnega ravnovesja v drugi polovici ciklusa uporabe.

Etinilestradiol

Absorpcija

Po peroralni uporabi se etinilestradiol se hitro in popolnoma absorbira. Največjo serumsko koncentracijo približno 30-80 pg/ml doseže v 1-2 urah. Absolutna biološka uporabnost zaradi predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda je približno 60 %.

Porazdelitev

Etinilestradiol se močno, vendar nespecifično veže na serumski albumin (približno 98,5 %) in povzroča povečanje serumske koncentracije SHBG. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5-18 l/kg.

Presnova

Etinilestradiol se primarno presnavlja z aromatsko hidrosilacijo, vendar nastaja precej različnih hidrosiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki ter kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Presnovni očistek je približno 5-13 ml/min/kg.

Izločanje

Serumske koncentracije etinilestradiola se zmanjšajo v dveh fazah. Za končno dispozicijsko fazo je značilen razpolovni čas 16-24 ur. Izločajo se samo presnovki gestodena, z razmerjem med izločanjem s sečem in z žolčem 2:3. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 3-4 dneh, med katerimi je serumska koncentracija zdravilne učinkovine 20% višja od koncentracije po enkratnem odmerku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah o sistemski prenosljivosti pri ponavljajočih se odmerkih niso zaznali učinkov, ki bi lahko nakazovali posebno tveganje za človeka.

Pri študijah o učinkih po dolgotrajni uporabi ponavljajočih se odmerkov niso zaznali onkogenega potenciala, če se pri ljudeh uporabljajo terapevtski odmerki zdravila. Vendar je treba upoštevati, da lahko spolni steroidi spodbudijo rast določenih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Študije za ugotavljanje embriotoksičnosti in teratogenosti etinilestradiola in ocena vpliva, ki ga ima kombinacija na plodnost starševske živali, razvoj zarodka, laktacijo in na sposobnost razmnoževanja potomcev, niso pokazale tveganja za neželene učinke, če se pri ljudeh uporabljajo terapevtski odmerki zdravila. Pri nenamerni uporabi zdravila potem, ko je že prišlo do zanositve, moramo takoj prenehati z zdravljenjem.

In vitro in *in vivo* študije z etinilestradiolom in gestodenom niso imele mutagenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev kalcijev edetat
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
povidon K-30
koruzni škrob
laktoza monohidrat

Obloga tablete:

kinolinsko rumeno (E 104)
povidon K-90
titanov dioksid (E 171)
makrogol 6000
smukec
kalcijev karbonat (E 170)
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

-

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Zulfija 75 mikrogramov/30 mikrogramov obložene tablete je pakirano v PVC/PVDC-Al pretisnih oмотih.

Velikost pakiranj:

1×21 obloženih tablet
3×21 obloženih tablet
6×21 obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21,
H-1103 Budapest
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-1491/12	1 x 21
5363-I-1492/12	3 x 21
5363-I-1493/12	6 x 21

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

18.07.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.01.2012