

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zulfija 75 mikrogramů/30 mikrogramů obalené tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje gestodenum 75 mikrogramů a ethinylestradiolum 30 mikrogramů.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna obalená tableta obsahuje 37,155 mg monohydrátu laktosy a 19,66 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Žluté, kulaté, bikonvexní, obalené tablety, průměr 5,1 až 6,1 mm, obě strany bez potisku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Kontracepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Zulfija má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Zulfija v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Nezačínajte užívat nebo nepokračujte v užívání přípravku Zulfija v případě těhotenství nebo podezření na ně.

#### Dávkování

##### *Jak se přípravek Zulfija užívá?*

Pro pacientky, které užívají blistr s 21 aktivními tabletami:

Tablety 1-21 obsahují léčivé látky (aktivní tablety).

Tablety se musí užívat v pořadí označeném na blistru každý den přibližně ve stejnou denní dobu. Užívá se jedna aktivní tableta denně po 21 po sobě jdoucích dní, které jsou následovány 7denním intervalem bez užívání tablet. Tablety z následujícího blistru se začínají užívat po intervalu bez užívání tablet, během kterého se objeví krvácení z vysazení. Krvácení obvykle začíná 2. - 3. den po užití poslední tablety a nemusí skončit do zahájení užívání z nového blistru.

##### *Jak začít užívat přípravek Zulfija*

*Pokud nebyla v předchozím měsíci podávána žádná hormonální kontracepce*

Užívání tablet se má začít 1. den přirozeného menstruačního cyklu ženy (tj. první den menstruačního krvácení). Užívání je možné zahájit také 2. - 5. den, ale během prvního cyklu se doporučuje současně používat nehormonální kontracepční metodu (např. kondom nebo spermicidy) po dobu prvních 7 dnů.

#### *Přechod z jiných kombinovaných perorálních antikoncepčních tablet*

Žena má začít užívat přípravek Zulfija následující den po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po intervalu užívání placebo tablet své předchozí COC.

#### *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (tablety obsahující pouze progestogen, injekce, implantát, nitroděložní systém)*

Žena může přejít kterýkoli den z tablet s obsahem samotného progestogenu (z implantátu nebo intrauterinního systému v den, kdy má být implantát nebo intrauterinní systém obsahující progestogen odstraněn; z injekce v den, kdy má být aplikována další injekce).

Ve všech těchto případech je třeba ženě doporučit, aby po dobu prvních 7 dní používala současně bariérovou metodu.

#### *Po potratu v prvním trimestru*

Žena může začít užívat tablety okamžitě. V tomto případě nejsou třeba další kontracepční opatření.

#### *Po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání 21.- 28. den po porodu u nekojících žen nebo po potratu ve druhém trimestru. Ženě je třeba také doporučit, aby užívala po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou kontracepční metodu. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání tablet vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

#### Zapomenutí užít tablety

Kontracepční účinek může být snížený, pokud žena zapomene užít tabletu, zvláště pokud zapomenuté tablety prodlouží interval bez užívání tablet.

*Pokud se užití tablety opozdí o méně než 12 hodin, musí žena užít tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, a další tablety pak užije v obvyklou dobu.*

*Pokud je opoždění delší než 12 hodin, kontracepční ochrana může být snížena.*

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Po dobu následujících 7 dní musí současně používat bariérovou kontracepční metodu.

Jestliže těchto 7 dní přesáhne přes poslední tabletu v aktuálním blistru, má žena po využívání tablet z aktuálního blistru pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru bez intervalu bez užívání tablet. Tím se zabrání prodloužení intervalu bez užívání tablet, což by mohlo zvýšit riziko vzniku ovulace. Není pravděpodobné, že by se krvácení z vysazení dostavilo před využíváním tablet z druhého blistru, ale v období užívání tablet může dojít ke špinění nebo ke krvácení z průniku.

Nedojde-li ke krvácení po využívání tablet z druhého blistru, je třeba vyloučit těhotenství, než žena začne užívat tablety z dalšího blistru.

#### Rady pro případ zvracení/průjmu

Dojde-li ke zvracení do 3-4 hodin po užití tablety, nemusí dojít k úplné absorpci obsažených látek. V takovém případě se postupuje jako při zapomenutí užít tabletu (viz bod výše). Žena musí užít samostatnou tabletu (tablety) z náhradního blistru.

V případě dlouhodobých nebo závažných gastrointestinálních obtíží je třeba ženě doporučit, aby používala jinou antikoncepční metodu a/nebo aby kontaktovala svého lékaře.

#### Jak oddálit nebo posunout krvácení z vysazení

Oddálení krvácení z vysazení docílí žena tak, že bude pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Zulfija bez intervalu bez užívání tablet. Období bez menstruačního krvácení může trvat podle přání pacientky až do využití tablet z druhého blistru. V průběhu však může dojít ke krvácení z průniku nebo ke špinění. K pravidelnému užívání přípravku Zulfija se pak pacientka vrací po 7denním intervalu bez užívání tablet.

Pro posunutí menstruace na jiný den v týdnu, než na který vychází podle současného schématu užívání tablet, je třeba ženě doporučit, aby zkrátila následující interval bez užívání tablet o tolik dní, o kolik potřebuje. Čím bude interval bez užívání tablet kratší, tím větší je riziko, že se menstruace neobjeví a že bude mít během užívání dalšího blistru krvácení z vysazení nebo špinění (k čemuž dochází i při oddálení menstruace).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost COC byla stanovena u žen v reprodukčním věku. Nejsou relevantní indikace pro užití přípravku Zulfija před menarché.

#### *Starší osoby*

COC není indikována u postmenopauzálních žen.

### **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná perorální antikoncepce (COC) se nesmí používat, je-li přítomen kterýkoli ze stavů uvedených níže. Pokud se kterýkoli ze stavů objeví poprvé během užívání COC, užívání přípravku musí být okamžitě ukončeno:

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
  - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
  - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
  - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);

- známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
- vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
  - diabetes mellitus s cévními příznaky;
  - závažná hypertenze;
  - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida spojená se závažnou hypertriglyceridemií, současná nebo v anamnéze.
- Závažná onemocnění jater současné nebo v anamnéze, dokud nedojde k normalizaci jaterních testů.
- Známé nebo suspektní maligní onemocnění ovlivňované pohlavními hormony, např. prsů nebo pohlavních orgánů.
- Benigní nebo maligní nádory jater, současné nebo v anamnéze.
- Vaginální krvácení s neznámou příčinou.
- Přípravek Zulfija je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Zulfija by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4).

Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Zulfija v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatelky a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

##### Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Zulfija s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání CHC ukončit.

##### Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Zulfija mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli**

**přípravek jiný než ten, který má nejnížší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Zulfija, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

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

Odhaduje se<sup>1</sup>, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6<sup>2</sup> případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

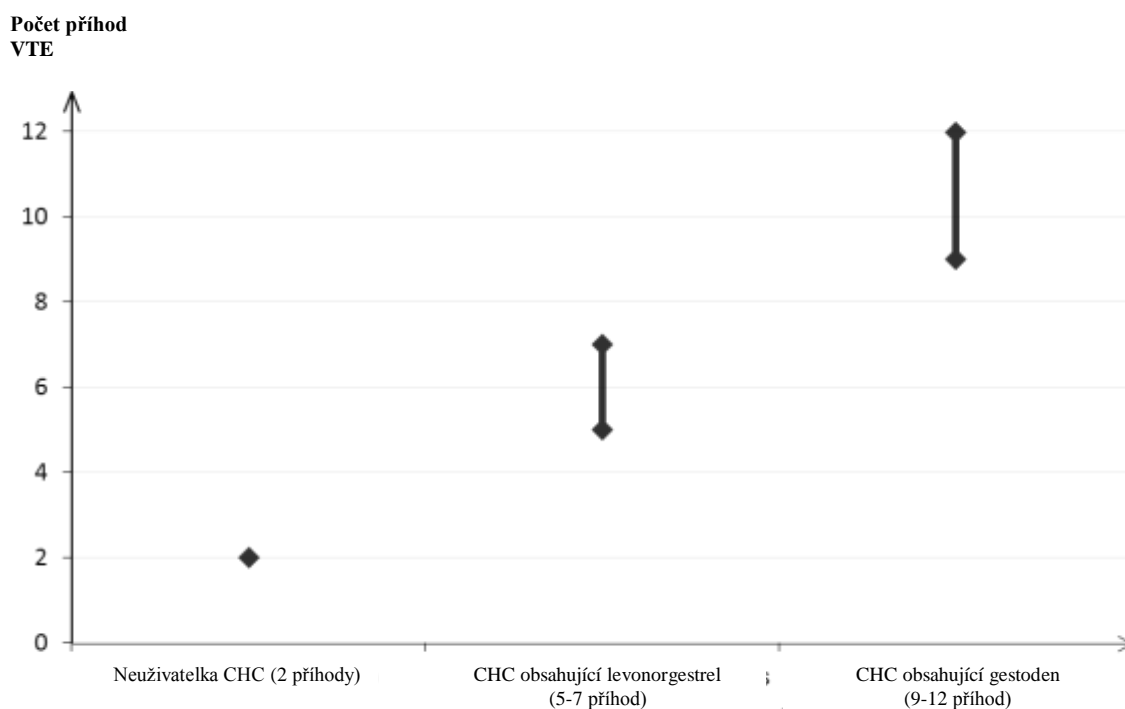
V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

<sup>1</sup> Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

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

### Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Extremně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelky CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních, cerebrálních nebo retinálních žilách a tepnách.

### Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelů CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Zulfija je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/antikoncepčních tablet/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.  Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Zulfija nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

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

### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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

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

### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

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

#### **Rizikové faktory ATE**

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

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC

Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematodes.

### **Příznaky ATE**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

Biochemickými faktory, které indikují vrozenou nebo získanou predispozici k žilní nebo arteriální trombóze, zahrnují resistenci na aktivovaný protein C (APC), hyperhomocysteinemii, deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans).

Při zvažování výhod/nevýhod musí vzít lékař v úvahu, že adekvátní terapie daných stavů může snížit riziko spojené s trombózou a že riziko vzniku trombózy během těhotenství je vyšší než riziko spojené s nízkodávkovými COC (<50 mikrogramů ethinylestradiolu).

### **Nádory**

#### **Karcinom děložního čípku**

Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro rakovinu děložního hrdla je přetrvávající infekce lidským papilomavirem.

Některé epidemiologické studie naznačují, že dlouhodobého užívání COC může k tomuto riziku ještě přispívat, ale přetrvávají polemiky o tom, do jaké míry jsou tyto nálezy způsobeny dalšími faktory,



například cervikálním screeningem a sexuálními chováním včetně používání bariérové metody kontracepce.

### **Rakovina prsu**

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají kombinovanou perorální antikoncepci (COC). Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu během jejich celého života. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelék COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Navíc karcinom prsu diagnostikovaný u současných uživatelék COC nebo u žen, které COC užívaly v posledních 10 letech, je s větší pravděpodobností lokalizovaný v prsech, než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Při užívání vysokodávkových COC (50 µg ethinylestradiolu) je sníženo riziko karcinomu endometria a ovarií. Zda toto platí i pro nízkodávková COC, musí být ještě potvrzeno.

### **Jaterní neoplazie/Jaterní onemocnění**

Ve vzácných případech byly hlášeny benigní tumory jater a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení, je třeba v diferenciální diagnóze u ženy užívající COC vzít v úvahu možnost jaterního tumoru.

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat přerušování užívání COC, dokud se markery jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám.

### Migréna/bolest hlavy

Ženy s migrénou (zvláště spojenou s aurou), které užívají CHC, mají zvýšené riziko vzniku cévní mozkové příhody.

### Imunitní systém

Angioedém

U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

### Další stavy

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC hlášeno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se při užívání COC objeví přetrvávající klinická hypertenze, COC musí být vysazeno a hypertenze léčena. Užívání COC může být opět nasazeno, jestliže bylo antihypertenzní terapií dosaženo normotenzních hodnot krevního tlaku.

Byl hlášen možný výskyt následujících stavů nebo jejich zhoršení v souvislosti s těhotenstvím a v průběhu užívání COC, ale důkaz souvislosti je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat přerušování užívání COC, dokud se markery jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních hormonů.

Během užívání CHC bylo hlášeno poškození jater. Časná identifikace poškození jater souvislosti s léky může snížit závažnost jaterní toxicity po vysazení léku. Pokud je diagnostikováno poškození jater,

pacientka musí přestat užívat perorální antikoncepci, používat nehormonální antikoncepci a kontaktovat svého lékaře.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní insulinovou resistenci a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahující < 50 mikrogramů ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě monitorovány, zvláště na začátku jejich užívání.

S užíváním kombinované perorální antikoncepce byla spojena Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

Může se objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyhnout slunečnímu světlu a expozici ultrafialovému záření.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nemají během užívání přípravku Zulfija užívat z důvodu rizika snížení plasmatických koncentrací a snížení klinického účinku přípravku Zulfija (viz bod 4.5).

### **Snížení účinnosti**

Účinnost perorální antikoncepce může být snížena v případě vynechání tablet nebo gastrointestinálních onemocnění (viz bod 4.2) nebo při současném užívání jiného léčivého přípravku (viz bod 4.5).

### **Snížení kontroly cyklu**

Při užívání každé kombinované perorální antikoncepce se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců. Z toho důvodu má být hodnocení nepravidelného krvácení zvaženo až po adaptačním intervalu přibližně 3 cyklů.

Pokud se nepravidelné krvácení objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž. Pokud dojde k vyloučení nehormonálních příčin, může být zvaženo COC s vyšším obsahem hormonů.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Jsou-li tablety užívány podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však tablety nebyly užívány před prvním vynechaným krvácením dle uvedených pokynů nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

### **Zvýšení hladin ALT**

Během klinických studií u pacientek léčených pro infekci virem hepatitidy C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, došlo ke zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) signifikantně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,155 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by neměly tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 19,66 mg sacharosy v jedné potahované tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo insuficiencí invertasy-isomaltasy by neměly tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

## Farmakodynamické interakce

Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba uživatelky přípravku Zulfija před zahájením léčby touto kombinací léků převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen progestagen nebo nehormonální metody). Užívání přípravku Zulfija je možné znovu začít 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným režimem.

## Farmakokinetické interakce

### Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Zulfija

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a /nebo k selhání kontracepce.

#### *Postup*

Indukce enzymů může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může indukce enzymů přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

#### *Krátkodobá léčba*

Ženy léčené léky, které jsou induktory enzymů, mají přechodně použít navíc k užívání COC bariérovou kontracepční metodu nebo jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby současně podávaným lékem a dalších 28 dní po jejím ukončení. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blister COC začít užívat ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

#### *Dlouhodobá léčba*

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

V literatuře byly popsány následující interakce

*Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), např.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující rostlinný přípravek třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

*Látky s různými účinky na clearance COC:*

Při současném podávání s COC může mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvyšovat nebo snižovat plasmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informaci o přípravku k současné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoli pochybností má žena léčená inhibitorem protéz nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou metodu kontracepce.

*Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů):*

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou v plasmě.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg/den zvyšuje koncentrace ethinylestradiolu v plasmě 1,4 až 1,6krát, zejména při současném podávání s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

#### Účinky přípravku Zulfija na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin).

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich koncentrace v plasmě.

#### Laboratorní vyšetření

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Přípravek Zulfija není indikovaný během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Zulfija dojde k těhotenství, léčba musí být okamžitě vysazena.

Neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že estrogen a gestagen poškodí vyvíjející se dítě v případě nechtěného početí během užívání COC.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Zulfija (viz bod 4.2 a 4.4).

#### Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která může snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Proto nemůže být perorální kontracepce obecně doporučena, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mateřského mléka, ale není dokázáno, že to negativně ovlivňuje zdraví dítěte.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Zulfija nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC, viz bod 4.3 a 4.4

- Benígní jaterní nádory (např. fokální nodulární hyperplazie, jaterní adenomy)

- Cervikální intraepitelová neoplazie a karcinom děložního čípku
- Karcinom prsu.

Na začátku léčby může velká část (10-13 %) žen očekávat nežádoucí účinky, jako je bolest hlavy, citlivost prsů, malátnost a špinění. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a vymizí za 2 – 4 měsíce.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny uživatelkami COC, ale spojení s užíváním COC nebylo potvrzeno ani vyloučeno.

<b>Infekce a infestace</b> Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Vaginitida včetně vaginální kandidózy
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b> Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ , včetně izolovaných případů)	Hepatocelulární karcinomy
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ , včetně izolovaných případů)	Exacerbace varikózních žil
<b>Poruchy imunitního systému</b> Vzácné ( $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$ )  Vzácné – velmi vzácné ( $< 1/1000$ )	Anafylaktické/ anafylaktoidní reakce (včetně velmi vzácných případů kopřivky, angioedému a závažných reakcí s respiračními a oběhovými příznaky)  Celkové onemocnění imunitního systému, hypersenzitivita. Exacerbace systémového lupus erythematodes
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )  Vzácné ( $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$ )  Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ , včetně izolovaných případů)	Retence tekutin, změna chuti k jídlu (zvýšení nebo snížení)  Snížená tolerance glukosy  Exacerbace porfyrie
<b>Psychiatrické poruchy</b> Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )  Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )  Vzácné – velmi vzácné ( $< 1/1000$ )	Deprese/změny nálady  Snížení libida  Zvýšení libida
<b>Poruchy nervového systému</b> Velmi časté ( $\geq 1/10$ )  Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )  Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )  Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ , včetně izolovaných případů)	Bolest hlavy  Migréna  Nervozita, závratě  Exacerbace chorey
<b>Poruchy oka</b> Vzácné – velmi vzácné ( $< 1/1000$ )  Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ , včetně izolovaných případů)	Podráždění očí při nošení kontaktních čoček  Neuritida optiku; trombóza cév sítnice
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	

<p>Vzácné – velmi vzácné (&lt; 1/1000)</p> <p><b>Cévní poruchy</b></p> <p>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math> až &lt;1/100)</p> <p>Vzácné (<math>\geq 1/10000</math> až &lt; 1/1000)</p>	<p>Celkové onemocnění ucha a labyrintu</p> <p>Hypertenze</p> <p>Venózní a arteriální tromboembolismus</p>
<p><b>Gastrointestinální poruchy</b></p> <p>Časté (<math>\geq 1/100</math> až &lt;1/10)</p> <p>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math> až &lt;1/100)</p> <p>Vzácné – velmi vzácné (&lt; 1/1000)</p> <p>Velmi vzácné (&lt;1/10 000, včetně izolovaných případů)</p>	<p>Nauzea, bolest břicha</p> <p>Zvracení, průjem</p> <p>Jiné onemocnění gastrointestinálního traktu</p> <p>Pankreatitida, ischemická kolitida, zánětlivé onemocnění střeva (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)</p>
<p><b>Poruchy jater a žlučových cest</b></p> <p>Vzácné (<math>\geq 1/10000</math> až &lt; 1/1000)</p> <p>Velmi vzácné (&lt;1/10 000, včetně izolovaných případů)</p> <p>Není známo</p>	<p>Žloutenka</p> <p>Onemocnění žlučníku, včetně cholelithiázy</p> <p>Poškození jater (jako je hepatitida, abnormální funkce jater)</p>
<p><b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b></p> <p>Časté (<math>\geq 1/100</math> až &lt;1/10)</p> <p>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math> až &lt;1/100)</p> <p>Vzácné – velmi vzácné (&lt; 1/1000)</p>	<p>Akné</p> <p>Vyrážka, kopřivka; chloasma (melasma), které může přetrvávat; hirsutismus, alopecie</p> <p>Různá kožní onemocnění (jako je erythema multiforme, erythema nodosum)</p>
<p><b>Poruchy ledvin a močových cest</b></p> <p>Velmi vzácné (&lt;1/10 000, včetně izolovaných případů)</p>	<p>Hemolyticko-uremický syndrom</p>
<p><b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b></p> <p>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</p> <p>Časté (<math>\geq 1/100</math> až &lt;1/10)</p>	<p>Špinění, krvácení z průniku</p> <p>Citlivost prsů, bolest prsů, otok prsů, sekrece z prsů. Dysmenorhea, změny vaginální sekrece, amenorhea</p>
<p><b>Vyšetření</b></p> <p>Časté (<math>\geq 1/100</math> až &lt;1/10)</p> <p>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math> až &lt;1/100)</p> <p>Vzácné (<math>\geq 1/10000</math> až &lt; 1/1000)</p> <p>Vzácné – velmi vzácné (&lt; 1/1000)</p>	<p>Zvýšení tělesné hmotnosti</p> <p>Změny hodnot lipidů v plasmě včetně hypertriglyceridemie</p> <p>Snížení hladiny folátů v plasmě</p> <p>Snížení tělesné hmotnosti</p>

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC, viz bod 4.3 a 4.4

- Venózní tromboembolismus, tj. hluboká trombóza dolních končetin nebo pánevní žilní trombóza a plicní embolismus
- Arteriální tromboembolické poruchy
- Karcinom cervixu;
- Jaterní tumory;
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema nodosum.

U uživatelůk COC je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen do 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k COC není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

### **4.9 Předávkování**

Po předávkování nebyly hlášeny žádné závažné škodlivé účinky.

Symptomy:

Nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení.

Léčba:

Neexistuje antidotum a další léčení má být symptomatické.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontracepce pro systémové použití, progestogeny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA10.

Kombinovaná perorální kontraceptiva účinkují tak, že potlačují gonadotropiny. Ačkoli primárním mechanismem tohoto účinku je inhibice ovulace, spolupůsobí i další faktory, jako je změna cervikální sekrece (která činí přístup spermií do dělohy obtížnějším) a změny endometria (které snižují pravděpodobnost nidace vajíčka).

Kromě prevence otěhotnění mají kontracepční tablety ještě několik pozitivních vlastností.

*Účinky na menstruaci:*

- Pravidelnější menstruační cyklus.
- Snížení ztrát krve a snížení výskytu anemie z nedostatku železa.
- Snížený výskyt dysmenorey.

*Účinky spojené s inhibicí ovulace:*

- Snížení incidence funkčních ovariálních cyst.
- Snížení incidence ektopických těhotenství.

*Další účinky:*

- Snížení incidence fibroadenomů a fibrocystických změn prsů.
- Snížení incidence zánětlivých onemocnění pánevních orgánů.
- Snížení incidence rakoviny endometria.
- Zlepšení akné.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Gestoden*

#### Absorpce

Perorálně podaný gestoden se rychle a úplně absorbuje. Po jednotlivé dávce se dosahuje maximální koncentrace v séru 2-4 ng/ml přibližně za 1 hodinu. Biologická dostupnost je přibližně 99%.

#### Distribuce

V séru se gestoden primárně váže na albumin a SHBG. Pouze 1 - 2% látky je v plasmě přítomno jako volný steroid, 50-75% se specificky váže na SHBG. Ethinylestradiolem vyvolané zvýšení SHBG ovlivňuje množství gestodenu vázaného na proteiny v séru, což vede ke zvýšení frakce vázané na SHBG a snížení frakce vázané na albumin. Zdánlivý distribuční objem gestodenu je 0,7 – 1,4 l/kg.

#### Biotransformace

Gestoden je úplně metabolizován známými metabolickými cestami steroidů. Průměrná rychlost metabolické clearance ze séra je 0,8 – 1,0 ml/min/kg.

#### Eliminace

Sérové hladiny gestodenu se snižují ve dvou fázích. Konečná dispoziční fáze má poločas 12-20 hodin. Gestoden je vylučován jen ve formě metabolitů s poměrem mezi močí a žlučí 6:4. Poločas exkrece metabolitů je přibližně 1 den.

#### Rovnovážený stav

Farmakokinetika gestodenu je ovlivněna hladinou SHBG, která se při současném podávání ethinylestradiolu zvyšuje asi třikrát. Při denním podávání se sérové hladiny zvyšují přibližně třikrát až čtyřikrát a dosahují rovnovážného stavu během druhé poloviny léčebného cyklu.

### *Ethinylestradiol*

#### Absorpce

Po perorálním podání se ethinylestradiol rychle a úplně absorbuje. Maximální koncentrace v séru 30-80 pg/ml je dosaženo za 1-2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 60% a je výsledkem nesystémové konjugace a first-pass metabolismu.

#### Distribuce

Ethinylestradiol se silně, ale ne specificky váže na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Zdánlivý distribuční objem je 5-18 l/kg.

#### Biotransformace

Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je přibližně 5 - 13 ml/min/kg.

#### Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu v séru klesají ve dvou fázích, konečná dispoziční fáze má poločas přibližně 16-24 hodin. Jsou vylučovány jen metabolity, jejichž poměr v moči a žluči je 2:3. Poločas exkrece metabolitů je přibližně 1 den.

#### Rovnovážený stav

Podmínek rovnovážného stavu je dosaženo za 3-4 dny a sérové hladiny látky jsou asi o 20% vyšší než po podání jednotlivé dávky.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti



Během systémových tolerančních studií po opakovaném podávání nebyly prokázány žádné účinky, které by ukazovaly na neočekávané riziko pro člověka.

Toxikologické studie sledující možnou tumorogenní aktivitu dlouhodobých, opakovaných dávek, neprokázaly tumorogenní potenciál v případě terapeutického užití přípravku u lidí. Nicméně je třeba mít na mysli, že pohlavní steroidy mohou zvýšit růst určitých tkání a nádorů závislých na těchto hormonech.

Studie embryotoxicity a teratogenity ethinylestradiolu a vyhodnocení efektu dané kombinace u zvířat na fertilitu rodičů, fetální vývoj, laktaci a rozmnožování potomků neukázaly na nebezpečí nežádoucích účinků na lidi při doporučeném podávání přípravku. V případě náhodného užití přípravku po otěhotnění je indikováno okamžité ukončení léčby.

Studie *in vitro* a *in vivo* prováděné s ethinylestradiolem a gestodennem neukazují na mutagenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Natrium-kalcium-edetát  
Magnesium-sterát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Povidon K30  
Kukuřičný škrob  
Monohydrát laktosy

#### Potahová vrstva tablety:

Chinolinová žlut' (E104)  
Povidon K90  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 6000  
Mastek  
Uhličitan vápenatý (E170)  
Sacharosa

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Zulfija 75 mikrogramů/30 mikrogramů obalené tablety je balen v Al/PVC/PVDC blistrech.

Velikosti balení:

1 x 21 obalených tablet  
3 x 21 obalených tablet  
6 x 21 obalených tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.,  
Gyömrői út 19-21,  
1103 Budapešť,  
Maďarsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/140/12-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. 4. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 11. 2016

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 9. 2017