

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Softine 0,03 mg/3 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,03 mg etinylestradiolu a 3 mg drospirenónu.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy 62 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Žlté, okrúhle filmom obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Softine 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 používaní Softine porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Ako užívať Softine**

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, v poradí vyznačenom na blistrovom balení. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva 1 tableta denne. Každé ďalšie balenie sa začína užívať po 7-dňovom intervale bez užívania tabliet. Počas tohto intervalu zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia, ktoré sa objaví približne za 2 – 3 dni po užití poslednej tablety a nemusí sa skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

##### **Ako začať s užívaním Softine**

- Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužívala (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

- Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (perorálna kombinovaná antikoncepcia (combined oral contraceptive-COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast')

Žena má začať užívať Softine najlepšie v deň, ktorý nasleduje po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivo) jej predošlej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo intervale placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade použitia vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Softine najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- Prechod z metódy výlučne na báze gestagénu (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho gestagén (Intrauterine delivery system IUS)

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Softine kedykoľvek (z implantátu alebo vnútromaternicového telieska (IUS) v deň jeho odstránenia, z injekcie v deň, kedy sa má podať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov jej treba odporučiť aj používanie bariérovej metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet.

- Užívanie po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať užívať COC okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné prostriedky.

- Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Žene treba odporučiť, aby začala COC užívať medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne COC užívať neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet používala aj bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, má sa pred začatím užívania COC vylúčiť tehotenstvo alebo žena musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Informácie o dojčiacich ženách, pozri časť 4.6.

### **Postup pri vynechaní tabliet**

Ak sa žena v užití ktorejkoľvek aktívnej tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie, a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa žena v užití ktorejkoľvek aktívnej tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvomi základnými pravidlami:

1. užívanie tabliet sa nikdy nesmie prerušiť na dobu dlhšiu ako 7 za sebou nasledujúcich dní
2. na dosiahnutie dostatočnej supresie osi hypotalamus – hypofýza – ovária sa vyžaduje nepretržité 7-dňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

- **1. týždeň**

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Počas nasledujúcich 7 dní je navyše potrebné používať bariérovú metódu, akou je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, má sa zväžiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechané tablety blížia k intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- **2. týždeň**

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho ochranného opatrenia počas 7 dní.

- **3. týždeň**

Vzhľadom na blížiaci sa 7-dňový interval bez užívania tabliet hrozí riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Upravením schémy užívania tabliet možno aj napriek tomu predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledujúcich postupov nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užívala všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žena má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a počas nasledujúcich 7 dní navyše použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Nasledujúce blistrové balenie musí začať užívať okamžite po využití súčasného blistrového balenia, t. j. medzi baleniami nemá byť žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pred využitím aktívnych tabliet z druhého balenia pravdepodobne nedostaví, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruálne krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasného blistrového balenia, potom dodržala interval bez užívania tabliet trvajúci najviac 7 dní, vrátane dní, kedy sa tablety vynechali, a následne pokračovala užívaním ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena vynechala tablety a v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet sa krvácanie z vysadenia nedostavilo, má sa zväžiť možnosť gravidity.

### **Odporúčania v prípade gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3 – 4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová tableta. Ak je to možné, tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 12 hodín, platí odporúčanie týkajúce sa vynechaných tabliet, uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť dodatočnú tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

### **Ako posunúť krvácanie z vysadenia**

Ak si žena želá oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia Softine bez intervalu bez užívania tabliet. Oddaľovať menštruáciu možno tak dlho, ako si žena želá, až do využitia druhého balenia. Počas tohto obdobia oddaľovania menštruácie sa u ženy môže objaviť

medzimenštruálne krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet sa potom pravidelné užívanie kombinácie etinylestradiolu a drospirenónu obnoví.

Ak si žena želá presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila blížiaci sa interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si želá. Čím kratší bude tento interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruálne krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

## Ďalšie informácie o osobitných populáciách

### *Staršie pacientky*

Liek Softine nie je indikovaný po menopauze.

### *Pacientky s poruchou funkcie pečene*

Liek Softine je kontraindikovaný u žien so závažnou poruchou funkcie pečene. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

### *Pacientky s poruchou funkcie obličiek*

Liek Softine je kontraindikovaný u žien s ťažkou renálnou insuficienciou alebo akútnym zlyhaním obličiek. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2

### *Pediatrická populácia*

Liek Softine je indikovaný až po menarché. Podľa epidemiologických údajov, získaných od viac ako 2000 dospievajúcich žien vo veku do 18 rokov, nie sú k dispozícii údaje, ktoré by naznačovali, že sa bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine mladých ľudí líši od bezpečnosti a účinnosti u žien vo veku nad 18 rokov.

### Spôsob podávania

Cesta podania: perorálne použitie.

## 4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá užívať v nasledovných podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu používania CHC, užívanie sa má okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
  - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. hlboká žilová trombóza [HŽT] alebo pľúcna embólia [PE]).
  - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho 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 venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
  - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *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, TIA).

- Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
- 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, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenných funkcií na referenčné hodnoty
- Liek Softine je kontraindikovaný na súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5)
- Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhávanie obličiek
- Nádory pečene, prítomné alebo v anamnéze (benígne alebo malígne)
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka)
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania Softine 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 ukončiť užívanie Softine.

V prípade podozrenia alebo potvrdenia VTE alebo ATE, sa má užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) prerušiť. V prípade začatia antikoagulačnej liečby sa má použiť vhodná alternatívna antikoncepcia z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny).

Poruchy krvného obehu

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

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky – také ako Softine môžu mať toto riziko až dvojnásobné. Rozhodnutie používať 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 používaní CHC, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

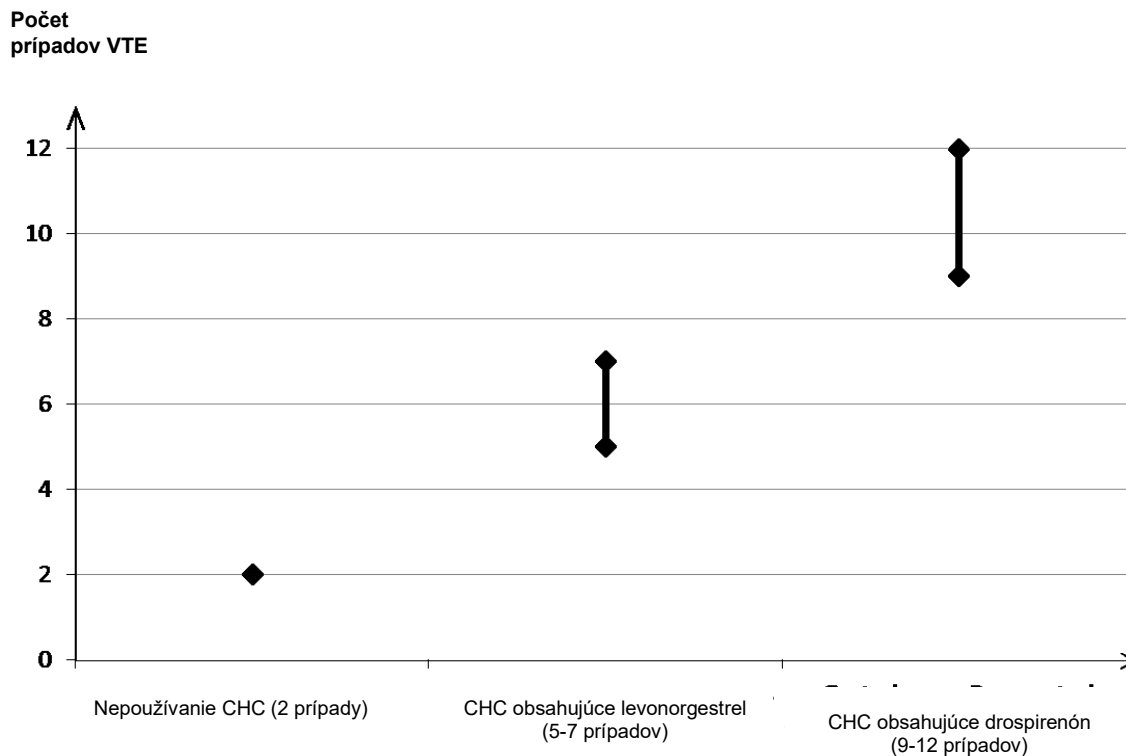
U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa<sup>1</sup>, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6<sup>2</sup> ženami, ktoré užívajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

### Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



Mimoriadne zriedkavo sa u žien používajúcich CHC vyskytla trombóza v iných cievach, napr. v pečeneových, mezenterických, renálnych alebo retinálnych vénach a artériách.

<sup>1</sup>Incidencia bola zistená zo všetkých dát zistených v epidemiologických štúdiách použitím relatívneho rizika pre porovnanie rôznych produktov s CHC obsahujúcou levonorgestrel

<sup>2</sup>Stredná hodnota rozsahu 5 až 7 na 10 000 pacientorokov, vychádzajúce z relatívneho rizika pre ženy používajúce CHC obsahujúcu levonorgestrel v porovnaní so ženami nepoužívajúcimi CHC z približne 2,3 na 3,6

## Rizikové faktory vzniku VTE

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

Liek Softine je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

### Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Zvlášť dôležité je zvážiť, či sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.  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.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa používanie Softine nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venóznej 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 používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kľúčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venóznej trombózy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6 týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

### **Príznaky VTE (hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia)**

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

Príznaky hlbkej žilovej trombózy (HŽT) 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 používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

### **Rizikové faktory pre vznik ATE**

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Liek Softine je kontraindikovaný, 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: Rizikové faktory vzniku ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo



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

### Príznaky ATE

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

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhlu strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhlu zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhlu, závažnú alebo dlhodobú bolesť hlavy bez známej príčiny,
- stratu vedomia alebo mdlobu so záchvatom alebo bez neho.

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

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

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

## Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u žien, ktoré dlhodobo užívali COC (> 5 rokov). Pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je napríklad ľudský papilomavírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že je mierne zvýšené relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov 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 môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u žien užívajúcich COC, biologickým účinkom COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC vyskytli benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu závažných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnóze uvažovať o nádore pečene.

Pri použití vyššie dávkovaných COC (50 µg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

## Iné stavy

Gestagénová zložka Softine je antagonistom aldosterónu s vlastnosťami šetriacimi draslík. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdií sa však mierne, ale nevýznamne zvýšili hladiny draslíka v sére u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek, ktoré počas užívania drospirenónu užívali aj lieky šetriace draslík. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a hodnotami sérového draslíka pred liečbou blížiacimi sa k hornej hranici referenčného rozpätia, a najmä pri súbežnom užívaní liekov šetriacich draslík sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo u žien, 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 malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Okamžité vysadenie COC je oprávnené iba v týchto zriedkavých prípadoch. Ak sa COC užíva v prípade existujúcej hypertenzie a konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak sa to uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale potvrdenie súvislosti s užívaním COC je nepreukázané: žltáčka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

U žien s hereditárnym angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

Pri akútnych alebo chronických poruchách pečeneových funkcií môže byť nevyhnutné, aby sa užívanie COC prerušilo dovtedy, kým sa markery pečeneových funkcií nevrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo svrbenia spojeného s cholestázou, ktoré sa predtým objavili v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môže mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz o tom, že by bolo potrebné meniť terapeutický režim u diabetičiek užívajúcich nízкодávkovú COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Diabetičky užívajúce COC musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa hlásilo zhoršenie epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy. 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 chloasmu gravidarum. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

### **Lekárske vyšetrenia/konzultácie**

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Softine 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 venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Softine v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť 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 na to, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

### **Zníženie účinnosti**

Účinnosť COC sa môže znížiť napríklad v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo súbežného užívania ďalších liekov (pozri časť 4.5).

### **Znížená kontrola cyklu**

Pri užívaní ktorejkoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, majú sa zvážiť nehormonálne príčiny a sú indikované 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 opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia COC neužívala podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

#### **Pomocné látky**

Tento liek obsahuje 62 mg laktózy v tablete. Patientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Poznámka: V záujme zistenia potenciálnych interakcií si treba preštudovať odborné informácie súbežne užívaných liekov.

- Účinky ďalších liekov na Softine

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy a môžu viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a ktoré môžu viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo zlyhaniu antikoncepcie.

##### *Manažment*

Indukcia enzýmov môže byť pozorovaná už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmu je zvyčajne pozorovaná v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liekovej terapie enzýmová indukcia môže pretrvávať po dobu asi 4 týždňov.

##### *Krátkodobá liečba*

Ženy liečené liekmi, ktoré indukujú enzýmy, majú dočasne používať barierovú metódu alebo ďalšie metódy kontracie navyše k COC. Barierová metóda musí byť použitá počas celej doby súbežnej liekovej terapie a 28 dní po jej ukončení.

Ak liečba liekmi trvá aj po využití tabliet v COC balení, užívanie z ďalšieho balenia COC sa musí začať hneď po predchádzajúcom balení bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

##### *Dlhodobá liečba*

U žien na dlhodobej liečbe liečivami indukujúcimi pečenevé enzýmy je odporúčaná iná spoľahlivá, nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli opísané nasledovné interakcie.

*Liečivá zvyšujúce klírens COC (znížená účinnosť COC enzýmovou indukciou) napr.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín, a lieky proti HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz a možno tiež felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a prípravky obsahujúce rastlinný liek ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

*Liečivá s variabilným účinkom na klírens COC:*

Pri súbežnom podávaní s COC, mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteázy a nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, vrátane kombinácie s inhibítormi HCV môžu zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Čistý účinok týchto zmien môže byť klinicky významný v niektorých prípadoch.

Preto je potrebné oboznámiť sa s informáciami o predpisovaní súbežnej medikácie HIV/HCV, aby sa identifikovali potenciálne interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností majú ženy, ktoré sú liečené inhibítormi proteázy alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy, používať dodatočnú bariérovú antikoncepčnú metódu.

*Liečivá znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov):*

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 môže zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu alebo oboch.

V štúdií s opakovaným podávaním kombinácie liečiv drospirenonu (3 mg/deň)/etinylestradiolu (0,02 mg/deň), súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní, zvýšilo AUC (0-24h) drospirenonu 2,7-násobne a etinylestradiolu 1,4-násobne v uvedenom poradí.

Bolo preukázané, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávkach 60 až 120 mg/deň s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4 až 1,6-násobne v uvedenom poradí.

- Účinky Softine na iné lieky

COC môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Ich koncentrácie v plazme a tkanivách môže teda buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Vychádzajúc z inhibičných štúdií *in vitro* a interakčných štúdií *in vivo* s dobrovoľníkmi užívajúcimi omeprazol, simvastatín a midazolam ako označené substráty, klinicky relevantná interakcia drospirenonu v dávkach 3 mg s metabolizmom iných liečiv sprostredkovaným cytochrómom P450, nie je pravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2, čo vedie k slabému (napr. teofylín) alebo strednému (napr. tizanidín) nárastu ich plazmatickej koncentrácie.

- 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 ženy, ktoré užívajú Softine prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy) pred začatím liečby týmito kombinovanými

liekovými režimami. Softine možno znovu začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

- Iné formy interakcií

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenonu a ACE inhibítorov alebo nesteroidných antiflogistík (NSAID) nepreukázalo signifikantný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie Softine a antagonistov aldosterónu alebo diuretik šetriacich draslík sa však neskúmalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

- Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov vrátane biochemických parametrov pečeneových, tyreoidálnych, adrenálnych a obličkových funkcií, plazmatických koncentrácií (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych laboratórných hodnôt. Drospirenon svojim miernym antimineralokortikoidným pôsobením zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

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

##### Gravidita

Softine nie je indikovaný počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Softine dôjde ku gravidite, antikoncepcia sa má okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC užívanej nedopatrením počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku týchto liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje o použití Softine počas gravidity sú príliš obmedzené na to, aby sa mohli vyvodit' závery týkajúce sa negatívneho pôsobenia Softine na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

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

##### Dojčenie

COC môže ovplyvniť laktáciu, pretože môže znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti nemá odporúčať, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

#### **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 žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky u používateľiek COC, pozri časť 4.4.

V priebehu užívania Softine sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000
<b>Poruchy imunitného systému</b>			precitlivosť astma
<b>Psychické poruchy</b>	depresívna nálada	zníženie libida, zvýšenie libida	
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			hypakúzia
<b>Poruchy ciev</b>	migréna	hypertenzia hypotenzia	arteriálna trombembólia (ATE), venózna tromboembólia (VTE)
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	nauzea	vracanie hnačka	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		akné  ekzém pruritus alopécia	erythema nodosum erythema multiforme
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	menštruačné poruchy medzimenštruačné krvácanie bolesť prsníkov citlivosť prsníkov vaginálny výtok vulvovaginálna kandidóza	zväčšenie prsníkov vaginálna infekcia	výtok z prsníkov
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		retencia tekutín prírastok telesnej hmotnosti úbytok telesnej hmotnosti	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Nasledujúce závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- venózne tromboembolické poruchy,
- arteriálne tromboembolické poruchy,
- hypertenzia,
- nádory pečene,
- výskyt alebo zhoršenie stavov, pri ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, migréna, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka,
- chloazma,
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia na referenčné hodnoty.
- U žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

U žien, ktoré užívajú kombinovanú perorálnu antikoncepciu 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 vzhľadom na užívanie COC nie je známa. Ďalšie informácie, pozri časti 4.3 a 4.4.

### *Interakcie*

Medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie môže vyplývať z interakcií s inými liečivami (enzýmovými induktormi) s perorálnou antikoncepciou (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**

S predávkovaním antikoncepciou Softine ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou by sa mohli v prípade predávkovania vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie, krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť dokonca aj u dievčat pred ich menarché, ak náhodne užijú liek. Antidotá neexistujú 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: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,09 (95 % horná obojstranná medza spoľahlivosti: 0,32)

Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,57 (95 % horná obojstranná medza spoľahlivosti: 0,90).

Antikoncepčný účinok Softine je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejšie z nich sú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

Softine je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralkortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenónu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralkortikoidné vlastnosti Softine vedú k miernemu antimineralkortikoidnému pôsobeniu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Drospirenón

#### Absorpcia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1 – 2 hodiny po jednorazovom užití. Biologická dostupnosť drospirenónu je od 76 do 85 %. Súbežné požitie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

#### Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové hladiny drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 hod. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG). Len 3 – 5 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenónu na sérové proteíny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenónu je  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformácia

Drospirenón sa po perorálnom podaní metabolizuje v rozsiahlej miere. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslá forma drospirenónu, ktorá vzniká otvorením laktónového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenón-3-sulfát, tvorený redukciou a následnou sulfatáciou.

Drospirenón podlieha tiež oxidačnému metabolizmu, ktorý je katalyzovaný prostredníctvom CYP3A4.

Drospirenón je schopný v *in vitro* podmienkach slabo až stredne silno inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

#### Eliminácia

Metabolický klírens drospireónu v sére je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospireón sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospireónu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Počas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 hod.

#### Rovnovážny stav

V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospireónu v sére – asi 70 ng/ml – dosiahne po približne 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa hladiny drospireónu v sére zvýšili približne trojnásobne.

#### Osobitné skupiny pacientok

##### Vplyv poruchy funkcie obličiek

U žien s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $Cl_{cr}$  50 – 80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospireónu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospireónu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažným poškodením funkcie obličiek ( $Cl_{cr}$  30 – 50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospireónom bola dobre tolerovaná u žien s miernym a stredne závažným poškodením funkcie obličiek. Liečba drospireónom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

##### Porucha funkcie pečene

U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením funkcie pečene bol v štúdiu s jednorazovou dávkou pozorovaný približne 50 % pokles v perorálnom klírense (Cl/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírensu drospireónu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením funkcie pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu referenčného rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u diabetičiek a pri súbežnej liečbe spironolaktómom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospireón je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) dobre tolerovaný.

##### Etnické skupiny

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospireónu a etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami bielej rasy.

#### **Etinylestradiol**

##### Absorpcia

Etinylestradiol sa rýchlo a úplne absorbuje po užití. Maximálne plazmatické koncentrácie, približne 100 pg/ml, sa dosiahnu za 1 – 2 hodiny po perorálnom podaní 30 µg. Etinylestradiol podlieha v rozsiahlej miere first-pass efektu, ktorý má veľkú interindividuálnu variabilitu. Absolútna biologická dostupnosť je približne 45 %.

##### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem etinylestradiolu je približne 5 l/kg a väzba na plazmatické bielkoviny približne 98 %. Etinylestradiol indukuje hepatálnu syntézu SHBG a CBG. Počas liečby s 30 µg etinylestradiolu sa plazmatická koncentrácia SHBG zvýšila zo 70 na približne 350 nmol/l. Etinylestradiol prechádza v malých množstvách do materského mlieka (0,02 % dávky).

### Biotransformácia

Etinylestradiol významne podlieha first-pass metabolizmu v črevách a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje formou aromatickej hydroxylácie, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

*In vitro* je etinylestradiol reverzibilným inhibítorom CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj inhibítorom mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2.

### Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevylučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Počas vylučovania metabolitov je asi 1 deň. Počas eliminácie je 20 hodín.

### Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosahuje v druhej polovici liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu sa zvyšujú 1,4 až 2,1-násobne.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

U laboratórnych zvierat sa účinky drospirenonu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickými pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity preukázali u zvierat embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druho špecifické. Pri expozíciách drospirenonu prekračujúcich tie, ktoré sú prítomné u žien užívajúcich Softine sa pozorovali účinky na pohlavnú diferenciáciu u plodov potkanov, ale nie u opíc.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Jadro tablety:**

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
predželatinizovaný škrob (kukuričný)  
krospovidón  
povidón  
polysorbát 80  
stearát horečnatý

#### **Obal:**

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný  
oxid titaničitý (E 171)

makrogol 3350  
mastenec  
žltý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Pretlačovacie balenie z hliníkovej fólie, blister s filmom z PVC/PVDC.

Veľkosti balenia:

1 x 21 filmom obalených tabliet  
2 x 21 filmom obalených tabliet  
3 x 21 filmom obalených tabliet  
6 x 21 filmom obalených tabliet  
13 x 21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

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

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House  
Park Lane, Spencer Dock  
Dublin 1, D01YE64  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

17/0300/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. októbra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022