

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Softinelle 0,02 mg/3 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,02 mg etinylestradiolu a 3 mg drospirenónu.

Pomocné látky so známym účinkom:

monohydrát laktózy 44 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, okrúhle filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Softinelle 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 Softinelle 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 Softinelle

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 Softinelle

- 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 Softinelle najlepšie v deň, ktorý nasleduje po poslednej aktívnej tablete (posledná tableta obsahujúca účinnú látku) predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC), ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade použitia vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Softinelle najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- Prechod z metódy výlučne na báze progesterínu (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len progesterín) alebo z vnútro maternicového telieska uvoľňujúceho progesterín (Intrauterine delivery system, IUS)

Z tablety obsahujúcej len progesterín môže žena prejsť na užívanie Softinelle kedykoľvek (z implantátu alebo vnútro maternicového 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 sa uvádzajú v časti 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 – ováriá 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 zväziť 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 antikoncepčnej 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 medzimenštruačné 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 zväziť 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 blisterového balenia Softinelle bez intervalu bez užívania tabliet. Oddať menštruáciu možno tak dlho, ako si žena želá, až do využitia druhého balenia. Počas tohto obdobia oddávania 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 bližiaci 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

Pediatrická populácia

Softinelle je indikovaný až po menarché.

Starší pacienti

Softinelle nie je indikovaný po menopauze.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

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 antikoagulantami) 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 arteriálneho 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 dyslipoproteínémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na referenčné hodnoty
- Softinelle je kontraindikovaný na súbežne použitie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s 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 Softinelle 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 Softinelle.
- 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 Softinelle, 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).

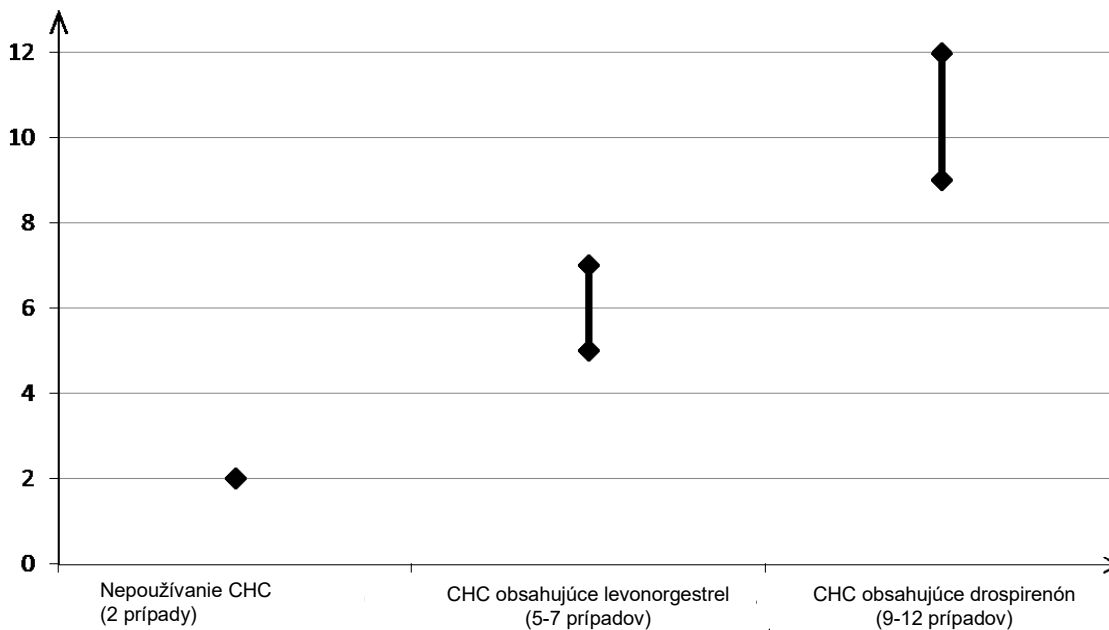
Odhaduje sa¹, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6² ženami, ktoré užívajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

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

Počet prípadov VTE



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

²Stredná 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

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

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).

Softinelle 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 ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zväziť, ak 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 Softinelle nepreruší včas, má sa zväziť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o 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 venózne trombózy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6 týždňového obdobia šesťnedeľa (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:

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05181-Z1A

- 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). Softinelle 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

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu 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	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia,

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:

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

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

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

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

Progestínová zložka Softinelle je antagonistom aldosterónu s vlastnosťami šetriacimi draslík. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdii sa však mierne, ale nevýznamne zvýšili hladiny draslíka v sére u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek, ktoré počas užívania drospirenonu 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 pečňových funkcií môže byť nevyhnutné, aby sa užívanie COC prerušilo dovtedy, kým sa markery pečňových 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 Softinelle 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 venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Softinelle 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, 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).

Zníženie kontroly 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 44 mg laktózy v tablete. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

- Účinky ďalších liekov na Softinelle

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 bariérovú metódu alebo ďalšie metódy kontracepcie navyše k COC. Bariérová metóda musí byť použitá počas celej doby súbežnej liekovej terapie a 28 dní po jej ukončení.

Ak lieková terapia trvá aj po využívaní 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 pečenné enzýmy je odporúčaná iná spoľahlivá, nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli opísané nasledovné interakcie.

Liečivá zvyšujúce klirens 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 klirens 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 progestínov. Čistý účinok týchto zmien môže byť klinicky významný v niektorých prípadoch.

Preto sa majú preštudovať odborné informácie o súbežnej HIV/HCV medikácii, 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 klirens COC (inhibítory enzýmov):

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

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

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

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

Preto musia ženy, ktoré užívajú Softinelle prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy) pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. Softinelle možno znovu začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

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 Softinelle a antagonistov aldosterónu alebo diuretík šetriacich draslík sa však neskúmalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

- Iné formy interakcií

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych 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 laboratórnych hodnôt. Drospirenon svojim miernym antimineralokortikoidným pôsobením zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Softinelle nie je indikovaný počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Softinelle 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 Softinelle počas gravidity sú príliš obmedzené na to, aby sa mohli vyvodit' závery týkajúce sa negatívneho pôsobenia Softinelle na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania Softinelle 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 Oplyvnenie 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 drospirenónu/etinylestradiolu sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

V nižšie uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie výskytu vychádzajú z údajov z klinických skúšaní.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	časté ≥ 1/100 až < 1/10	menej časté ≥ 1/1000 až < 1/100,	zriedkavé ≥ 10 000 až < 1/1 000
Infekcie a nákazy		kandidóza Herpes simplex	
Poruchy imunitného systému		alergické reakcie	astma
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená chuť do jedla	
Psychické poruchy	emocionálna labilita	depresia nervozita poruchy spánku	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	parestézia závrat	
Poruchy ucha a labyrintu			hypakúzia
Poruchy oka		poruchy videnia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		extrasystoly tachykardia	
Poruchy ciev		pľúcna embólia	arteriálna

		hypertenzia hypotenzia migréna krčové žily	tromboembólia (ATE), venózna tromboembólia (VTE)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		faryngytída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	nauzea vracanie gastroenteritída hnačka zápcha gastrointestinálna porucha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné	angioedém alopécia ekzém pruritus vyrážka suchá koža seborea poruchy kože	erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť šije bolesť končatín svalové kŕče	
Poruchy obličiek a močových ciest		cystitída	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť prsníkov zväčšenie prsníkov citlivosť prsníkov dysmenorea metrorágia	neoplazmy prsníkov fibrocystické prsníky galaktorea ovariálne cysty návaly horúčavy poruchy menštruačného cyklu amenorea menorágia vaginálna kandidóza vaginitída vaginálny výtok vulvovaginálne poruchy pocit sucha v pošve panvová bolesť podozrivý Papov test zníženie libida	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		edém asténia bolesť nadmerný smäd zvýšené potenie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	prírastok telesnej hmotnosti	úbytok telesnej hmotnosti	

Na popis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa klasifikácie MedDRA.

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, venózne trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné 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, 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 sa uvádzajú v častiach 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 Softinelle 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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05181-Z1A

Farmakoterapeutická skupina (ATC): pohlavné hormóny a modulátor y genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie

ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,11 (95 % horná obojstranná medza spoľahlivosti: 0,60).

Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,31 (95 % horná obojstranná medza spoľahlivosti: 0,91).

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

Softinelle je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a progestín drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné 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 antimineralokortikoidné vlastnosti Softinelle vedú k miernemu antimineralokortikoidnému 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 drospirenonu v sére je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenonu 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 drospirenonu v sére – asi 70 ng/ml – dosiahne po približne 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa hladiny drospirenonu v sére zvýšili približne trojnásobne.

Osobitné skupiny pacientok

Porucha funkcie obličiek

U žien s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu Cl_{cr} 50 – 80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenonu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenonu 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 drospirenonom bola dobre tolerovaná u žien s miernym a stredne závažným poškodením funkcie obličiek. Liečba drospirenonom 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 drospirenonu 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 drospirenon 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 drospirenonu a etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami bielej rasy.

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Maximálne plazmatické koncentrácie, približne 33 pg/ml, sa dosahujú za 1 – 2 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je v dôsledku presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu približne 60 %. Súbežný príjem potravy znížil biologickú dostupnosť etinylestradiolu u asi 25 % skúmaných jedincov, zatiaľ čo u ostatných sa nepozorovala žiadna zmena.

Distribúcia

Sérové koncentrácie etinylestradiolu klesajú v dvoch fázach, terminálna fáza je charakterizovaná polčasom približne 24 hodín. Etinylestradiol sa vysoko ale nešpecificky viaže na albumín v sére (približne

98,5 %) a indukuje zvýšenie plazmatických koncentrácií SHBG a globulínu viažuceho kortikoidy (CBG). Zdanlivý distribučný objem je asi 5 l/kg

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, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj inhibítor mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2.

Eliminácia

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

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosahuje v druhej polovici liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu sa zvyšujú 2,0 až 2,3-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohdrát laktózy
predželatinizovaný škrob (kukuričný)
povidón
sodná soľ kroskarmelózy
polysorbát 80
stearát horečnatý

Obal:

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
čierny 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

17/0299/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. októbra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022