

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Softinelle 0,02 mg/3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ethinylestradiolum 0,02 mg a drospirenolum 3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Monohydrát laktózy 44 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté, potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontraceptivum

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak se přípravek Softinelle užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v případě potřeby se zapíjejí malým množstvím tekutiny, v pořadí vtištěném na balení blistru.

Jedna tableta přípravku Softinelle se má užívat denně 21 po sobě jdoucích dnů. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení obvykle začíná za 2 až 3 dny po poslední tabletě a nemusí skončit před zahájením dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Softinelle

- Hormonální kontraceptivum nebylo dříve používáno (v minulém měsíci)

Užívání tablet musí začít v den 1 přirozeného menstruačního cyklu ženy (tj. první den jejího menstruačního krvácení).

- Přejít z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Softinelle přednostně v den následujícím po dni, kdy si vezme poslední aktivní tabletu (poslední tabletu obsahující aktivní látku) ze svého předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez tablety nebo intervalu s placebo tabletami z předchozího COC. V případě používání vaginálního hormonálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena nejlépe začít užívat tento přípravek v den odstranění, ale nejpozději v době, kdy by měla být provedena další aplikace.

- Přejít z pouze progestagenní metody (pouze progestagenní tableta, injekce, implantát) nebo nitroděložní tělísko uvolňující progestogen (IUS)).

Žena může přejít kterýkoliv den z tablety obsahující pouze progestogen (z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí, z injikovatelného přípravku v době, kdy by se podávala další injekce), ale ve všech těchto případech by měla být upozorněna na souběžné používání bariérové metody po prvních 7 dnech užívání tablet.

- Po potratu v prvním trimestru

Žena může začít užívat okamžitě. Přitom nemusí používat žádná další antikoncepční opatření.

- Po porodu nebo potratu v druhém trimestru

Ženy je nutno upozornit, aby užívání zahájily v den 21 až 28 po porodu nebo potratu v druhém trimestru. Když začnou později, měly by být upozorněny, aby navíc používaly bariérovou metodu po prvních 7 dnech užívání tablet. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je nutné vyloučit těhotenství před skutečným začátkem užívání COC, jinak žena musí čekat na první menstruační krvácení.

Pokyny pro ženy, které kojí, jsou uvedeny v bodě 4.6.

Postup při vynechání tablet

Jestliže se žena opozdí s užitím tablety o **méně než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se tím nesníží. Žena by si měla vzít tabletu, jakmile si na to vzpomene a měla by užívat další tablety v obvyklou dobu.

Jestliže se žena opozdí s užitím tablety o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se může snížit. Postup při vynechání tablet se může řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující radu:

• Týden 1

Žena by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet se zapomene a čím blíže je to fázi pravidelného intervalu bez užívání tablet, tím je vyšší riziko těhotenství.

• Týden 2

Žena by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety správně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Vynechala-li však žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

• Týden 3

Riziko snížené spolehlivosti je vysoké kvůli nacházejícím 7 dnům intervalu bez tablet.

Přesto však upravením schématu užívání tablet lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Žena by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání tablet ve svojí obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistrového balení musí zahájit co nejdříve po využívání předchozího blistrového balení, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistrového balení. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté následuje užívání z dalšího blistrového balení.

Jestliže žena vynechala tablety a následně neměla žádné krvácení z vysazení na konci prvního normálního intervalu bez užívání tablet, je nutné uvažovat o možném těhotenství.

Upozornění v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (např. zvracení nebo průjmu) nemusí být absorpce úplná a je nutné používat další antikoncepční metody. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání.

Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistrového balení.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistrového balení přípravku Softinelle bez obvyklé přestávky bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do konce druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po obvyklém sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Další informace pro zvláštní skupiny osob

Pediatrická populace

Přípravek Softinelle je indikován pouze po menarche.

Starší pacientky

Přípravek Softinelle není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

Přípravek Softinelle je kontraindikován u žen s těžkými jaterními onemocněními. Viz také body 4.3 a 5.2.

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Přípravek Softinelle je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce ledvin nebo akutním selháním ledvin. Viz také body 4.3 a 5.2.

Způsob podání

Cesta podání: perorální podání

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů. Pokud by se jakékoliv z onemocnění objevilo poprvé během používání CHC, užívání přípravku je nutno okamžitě zastavit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE) ○ žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE) ○ arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);

- cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
- známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
- vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinémie.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Současné užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).
- Těžká porucha funkce ledvin nebo akutní ledvinové selhání.
- Tumory jater (benigní či maligní) současné nebo v anamnéze.
- Zhoubná nádorová onemocnění ovlivněná pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsou), známá nebo podezření na ně.
- Nediagnostikované krvácení z vagíny.
- Hypersenzitivita na léčivé látky a na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

- Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Softinelle s ženou prodiskutována.
- V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Softinelle ukončit.
- V případě podezření na žilní tromboembolismus (VTE) či arteriální tromboembolismus (ATE) nebo potvrzení VTE či ATE má být užívání CHC přerušeno. Pokud je zahájena antikoagulační léčba, má být užívána vhodná alternativní antikoncepce z důvodu teratogenity antikoagulační léčby (kumariny)
- Oběhové poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Softinelle mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Softinelle, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

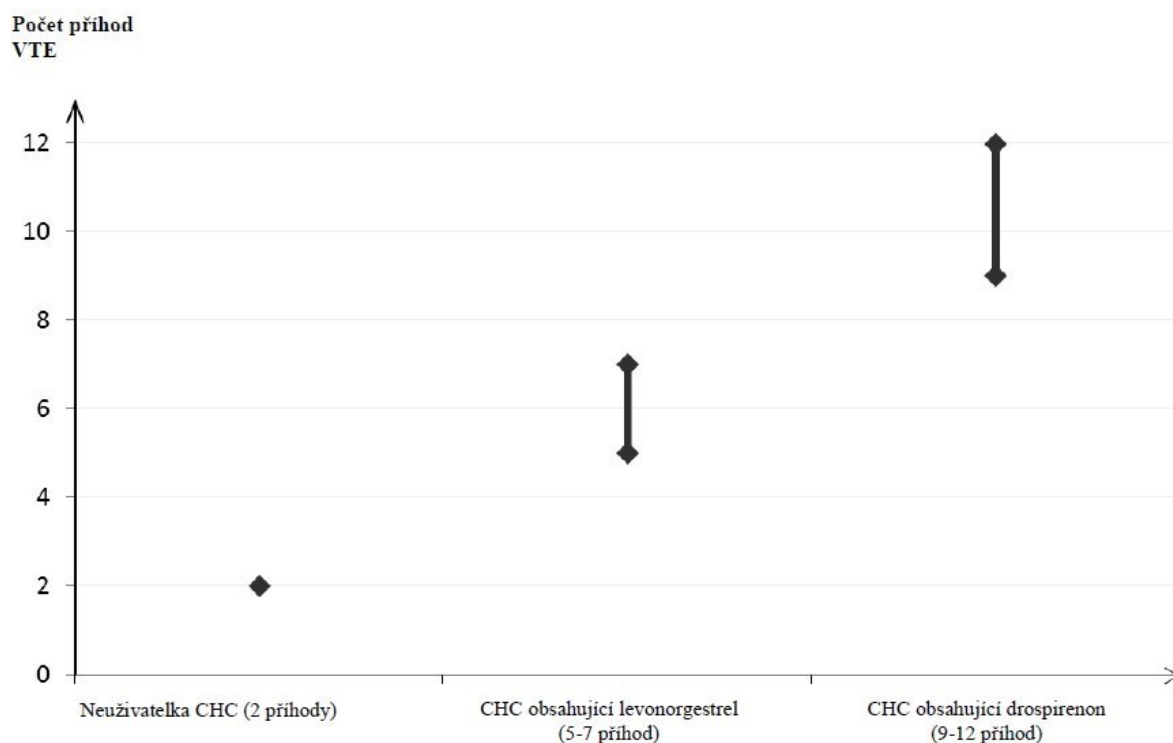
U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Odhaduje se¹ že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující drospirenon se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

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

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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

² Střední bod rozmezí 5-7 na 10000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu neužívání přibližně 2,3 až 3,6. Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelék CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

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

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

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.

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

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

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

Tabulka: Rizikové faktory ATE

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

Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematodes.
--	--

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

Tumory

V některých epidemiologických studiích bylo uváděno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u dlouhodobých (> 5 let) uživatelek kombinovaných perorálních kontraceptiv, ale stále se vedou spory, do jaké míry lze tento výsledek připsat na vrub matoucím účinkům sexuálního chování a dalším faktorům, jakým je například míra výskytu infekce human papilloma virus (HPV).

Metaanalýza z 54 epidemiologických studií uváděla, že existuje slabě zvýšené relativní riziko ($RR = 1,24$) diagnózy nádorového onemocnění prsu u žen, které v současnosti používají COC. Nadměrné riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení používání COC. Protože je nádorové onemocnění prsu vzácné u žen ve věku do 40 let, nadměrný počet diagnóz tumoru prsu u současných a nedávných uživatelek COC je malý v poměru k celkovému riziku nádorového onemocnění prsu. Tyto studie pro tuto kasuistiku neposkytují důkazy. Pozorovaný vzorec zvýšeného rizika může být způsoben časnou diagnózou nádorového onemocnění prsu u uživatelek COC, biologickými účinky COC nebo kombinací obojího. Rakovina prsu diagnostikovaná u žen, které někdy užívaly COC, má tendenci být méně klinicky pokročilá než rakovinová onemocnění diagnostikovaná u žen, které je nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelek COC hlášeny benigní tumory jater a ještě vzácněji maligní tumory jater. V ojedinělých případech tyto tumory způsobovaly život ohrožující krvácení do dutiny břišní. Při závažné bolesti horní krajiny břišní, zvětšení jater nebo známkách krvácení do krajiny břišní u žen užívajících COC je zapotřebí uvažovat v diferenciální diagnóze o tumoru jater.

Při užívání vysokodávkových COC (50 µg ethinylestradiolu) se snižuje riziko karcinomu endometria a vaječníků. Není dosud potvrzeno, zda toto platí i pro nízkodávková COC.

Jiná onemocnění

Progestinová komponenta v přípravku Softinelle je antagonistou aldosteronu s kalium šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává žádný vzestup hladin kalia. V klinické studii však u některých pacientů s lehkou či střední poruchou funkcí ledvin při konkomitantním podávání kalium šetřících léčivých přípravků sérové koncentrace kalia lehce, nikoliv však signifikantně vzrostly během podávání drospirenonu. Proto se doporučuje kontrolovat sérové kalium během prvního léčebného cyklu u pacientek s renální insuficiencí a sérovými hladinami kalia před léčbou při horní hranici normy, a to zejména během konkomitantního podávání kalium šetřících léčiv. Viz rovněž 4.5.

Ženy s hypertriglyceridemií nebo s tímto onemocněním v rodinné anamnéze mohou být vystaveny zvýšenému riziku vzniku pankreatitidy při užívání COC.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC hlášeno malé zvýšení krevního tlaku, klinicky významná zvýšení jsou vzácná. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno přerušení užívání COC. Jestliže při používání COC během již dříve existující hypertenze nereagují trvale zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo signifikantní nárůst krevního tlaku na antihypertenzní léčbu, COC se musí vysadit. Pokud se to bude považovat za vhodné, lze používání COC obnovit, jestliže lze pomocí antihypertenzní terapie dosáhnout normotenzních hodnot.

Jak při těhotenství, tak při používání COC byl hlášen výskyt či zhoršení následujících onemocnění, ale důkaz o souvislosti s používáním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; žlučové kameny; profyrie; systémový lupus erytematodes; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu spojená s otosklerózou.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat či zhoršit příznaky angioedému. Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušení používání COC, dokud se markery jaterní funkce nevrátí k normálním hodnotám. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo vyrážky spojené s cholestázou, která se poprvé objevila během těhotenství, nebo předchozí použití pohlavních steroidů vyžaduje přerušení užívání COC.

Přestože COC může mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a glukózovou toleranci, neexistují důkazy o potřebě měnit terapeutický režim při diabetu při užívání nízkodávkové COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu). Během užívání COC je však zapotřebí diabetičky pečlivě sledovat, zejména v časném stádiu používání COC.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Příležitostně se může objevit chloasma, a to zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které jsou náchylné ke vzniku chloasma, by se měly během užívání COC vyvarovat expozici slunečnímu či ultrafialovému záření.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Softinelle by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Softinelle v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

Snížená účinnost

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Proto je hodnocení jakéhokoli nepravidelného krvácení smysluplné pouze po adaptačním intervalu v délce přibližně tří menstruačních cyklů.

Jestliže nepravidelnosti v krvácení přetrvávají nebo se vyskytnou po předchozích pravidelných cyklech, je nutné uvažovat o nehormonálních příčinách a k vyloučení malignity nebo těhotenství jsou indikována odpovídající diagnostická opatření. Mezi ně může patřit kyretáž.

U některých žen se krvácení z vysazení nemusí vyskytnout během intervalu bez užívání tablet. Pokud se COC užívala podle pokynů uvedených v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že žena bude těhotná. Pokud se však COC neužívala podle těchto pokynů před prvním zmeškaným krvácením z vysazení nebo pokud neproběhnou krvácení dvě, před pokračujícím používáním COC se musí vyloučit těhotenství.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 44 mg laktózy v jedné tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Informace o předepisování souběžně podávaných léčivých přípravků je nutno konzultovat, aby se rozpoznaly potenciální interakce.

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Softinelle:

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

Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, by měly přechodně používat navíc k COC bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak by další blister COC měl být načet ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivou látkou, která indukuje jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální kontracepci.

V literatuře byly popsány následující interakce.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:

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

Látky s různými účinky na clearance COC:

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV přípravky, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochyb by ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, měly navíc použít bariérovou kontracepční metodu.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory není znám.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou látek.

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3mg/den) / ethinylestradiol (0,02mg/den) došlo při souběžném podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dnů k 2,7násobnému zvýšení AUC(0-24hod) drospirenonu a 1,4násobnému zvýšení AUC(0-24hod) ethinylestradiolu.

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

- Účinky přípravku Softinelle na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivňovat metabolismus některých jiných léčivých látek. V souladu s tím mohou buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin) plazmové a tkáňové koncentrace.

Na základě studií interakcí in vivo na dobrovolnících - ženách, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako substrát, se ukázalo, že klinicky relevantní interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek zprostředkovaným cytochromem P450 je nepravděpodobná.

Klinické údaje nasvědčují tomu, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. u teofylinu) či střednímu (např. u tizanidinu) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

- Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/ voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Softinelle před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní metodu antikoncepce (např. antikoncepci obsahující jen progestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Softinelle je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

U pacientek bez insuficience ledvin souběžné podávání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo NSAID neprokázalo signifikantní účinek na kalium v séru. Nicméně konkomitantní užívání přípravku Softinelle s antagonisty aldosteronu nebo kalium šetřícími diuretiky studováno nebylo. V tomto případě je třeba před prvním cyklem léčby provést testy kalia v séru. Viz rovněž 4.4.

- Jiné formy interakce

Laboratorní testy

Použití kontraceptivních steroidů může ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů včetně biochemických parametrů funkce jater, štítné žlázy, nadledvinek a ledvin, hladiny proteinů (nosiče) v plazmě, např. globulinu vázícího kortikosteroid a lipidové/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovodanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny obecně zůstávají v rozsahu normálních laboratorních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu a plazmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Softinelle není během těhotenství indikován.

Jestliže dojde během užívání přípravku Softinelle k otěhotnění, přípravek je nutné neprodleně vysadit. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v těhotenství.

Studie se zvířaty prokázaly nežádoucí účinky během těhotenství a laktace (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Všeobecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství však neprokázaly žádný konkrétní nežádoucí účinek u člověka.

Dostupné údaje týkající se užívání přípravku Softinelle v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu přípravku Softinelle na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. V současné době nejsou k dispozici žádná relevantní epidemiologická data.

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

Kojení

Kojení může být COC ovlivněno, protože se může snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Proto by se používání COC všeobecně nemělo doporučovat, dokud kojící matka své dítě zcela neodstaví. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka během jejich užívání. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u uživatelů COC.

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky u uživatelů COC jsou uvedeny též v bodě 4.4.

Během užívání drospirenonu/ethinylestradiolu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Níže uvedená tabulka udává nežádoucí reakce podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA.(MedDRA SOCs). Frekvence výskytu je založena na datech z klinických studií.

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků		
	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥10 000 až <1/1000

Infekce a infestace		Kandidóza Herpes simplex	
Poruchy imunitního systému		Alergická reakce	Astma
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy	Emoční labilita	Deprese Nervozita Porucha spánku	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie Vertigo	
Poruchy ucha a labyrintu			Hypakuze
Poruchy oka		Poruchy vidění	
Srdeční poruchy		Extrasystoly Tachykardie	
Cévní poruchy		Plicní embolie Hypertenze Hypotenze Migréna Varikózní žíly	Arteriální tromboembolismus (ATE) Žilní tromboembolismus (VTE)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Faryngitida	
Gastrointestinální poruchy	Břišní bolest	Nauzea Zvracení Gastroenteritida Průjem Zácpa Gastrointestinální poruchy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné	Angioedém	Erythema nodosum
		Alopecie Ekzém Pruritus Vyrážka Suchá kůže Seborea Poruchy kůže	Erythema multiforme

Poruchy svalové, kosterní a pojivové tkáně		Bolest krku Bolest v končetinách Křeče svalu	
Poruchy ledvin a močových cest		Cystitida	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsou Zvětšení prsu Citlivost prsů Dysmenorea Metroragie	Novotvar prsů Fibrocystóza prsu Galaktorea Ovariální cysta Návaly horka Poruchy menstruace Amenorea Menoragie Vaginální kandidóza Vaginitida Výtok z genitálií Vulvovaginální poruchy Poševní suchost Pánevní bolest Stěr podle Papanicolaoua suspektní Libido snížené	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edémy Astenie Bolest Nadměrná žízeň Zvýšené pocení	
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti	

Jsou použity nejvhodnější MedDRA termíny k popisu konkrétních nežádoucích účinků a jejich symptomů a souvisejících podmínek.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Následující závažné nežádoucí příhody, které byly popsány u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Venózní tromboembolická onemocnění;
- Arteriální tromboembolická onemocnění;

- Hypertenze;
- Jaterní tumory;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které spojení s užíváním COC není jednoznačné: Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, epilepsie, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erytematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloasma;
- Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušení používání COC, dokud se markery jaterní funkce nevrátí k normálním hodnotám.
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat či zhoršit příznaky angioedému.

U uživatelů kombinovaných perorálních kontraceptiv je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorální kontracepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepčního účinku (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Softinelle nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může vyskytnout i u dívek, které ještě nemají menstruaci, pokud by nedopatřením užily tento léčivý přípravek. Antidota nejsou známa, a proto by léčba měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): progestogeny a estrogeny, fixní kombinace; kód ATC: G03AA12

Pearl index pro selhání metody: 0,11 (horní oboustranný 95% limit spolehlivosti: 0,60)

Celkový Pearl index (selhání metody+selhání pacientky): 0,31 (horní oboustranný 95% limit spolehlivosti: 0,91).

Antikoncepční účinek přípravku Softinelle je založen na interakci různých faktorů, kdy se za nejdůležitější považuje inhibice ovulace a změny v endometriu.

Přípravek Softinelle je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestagen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralokortikoidní vlastnosti. Nemá žádnou estrogení, glukokortikoidní či antiglukokortikoidní aktivitu. Toto dává drospirenonu farmakologický profil výrazně se podobající přirozenému hormonu progesteronu.

Z klinických studií vyplynulo, že slabé antimineralokortikoidní vlastnosti přípravku Softinelle mají za následek jeho mírný antimineralokortikoidní účinek

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace léčivé látky v séru - asi 38 ng/ml - je dosaženo přibližně za 1 - 2 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 76 - 85 %.

Na biologickou dostupnost drospirenonu nemá současné požití potravy žádný vliv.

Distribuce

Po perorálním podání klesá sérová hladina drospirenonu s konečným poločasem 31 hodin.

Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony vážící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vážící globulin (CBG). Jen 3 - 5 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno ve formě volného steroidu. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu drospirenonu na sérové proteiny. Průměrný distribuční objem drospirenonu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformace

Po perorálním podání je drospirenon extenzivně metabolizován. Hlavními metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vznikající otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, vznikající redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je též předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného CYP3A4.

In vitro má drospirenon schopnost slabě až středně silně inhibovat enzymy cytochromu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace

Rychlost metabolického odbourávání drospirenonu v séru $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon je vylučován v nezměněné formě pouze ve stopovém množství. Metabolity drospirenonu jsou vylučovány výkaly a močí při exkrečním poměru 1,2 až 1,4. Poločas vylučování metabolitů močí a stolicí je asi 40 hodin.

Podmínky ustáleného stavu

Během léčebného cyklu je maximální koncentrace drospirenonu v rovnovážném stavu okolo 70 ng/ml dosaženo přibližně po 8 dnech léčby. Koncentrace drospirenonu v séru nakumulovaly přibližně v koeficientu 3 v důsledku poměru poločasu rozpadu a intervalu dávkování.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce ledvin

Hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance creatininu CL_{cr}, 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30-50 ml/min) byly hladiny drospirenonu v průměru o 37% vyšší ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem u žen s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Porucha funkce jater

U dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater byl ve studii hodnotící podání jednotlivé dávky pozorován 50% ní pokles perorální clearance (CL/F) ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru. Dokonce ani za přítomnosti diabetes a konkomitantní léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalémii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Závěrem lze říci, že u pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byl drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi ženami bílé pleti a japonskými ženami.

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podávaný ethinylestradiol je absorbován rychle a úplně.

Nejvyšší plazmové koncentrace okolo 33 pg/ml je dosaženo po jednorázové perorální dávce během 1 – 2 hodin. Absolutní biologická dostupnost jako výsledek nesystémové konjugace a first-pass metabolismu je přibližně 60 %. Současné požití stravy snížilo biologickou dostupnost ethinylestradiolu asi u 25 % sledovaných subjektů, zatímco u ostatních nebyly pozorovány žádné změny.

Distribuce

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, fáze končeného odbourání je charakterizována poločasem přibližně 24 hodin. Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje zvýšení sérových koncentrací SHBG a globulinu vázajícího kortikoidy (CBG). Aparentní distribuční objem je přibližně 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá signifikantnímu metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a játrech.

Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, ale vzniká velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů a tyto se vyskytují jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je asi 5 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, a pevně vázaným inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

Ethinylestradiol není ve významném množství vylučován v nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Podmínky ustáleného stavu

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se kumulují faktorem přibližně od 2,0 do 2,3.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U laboratorních zvířat byly účinky drospirenonu a ethinylestradiolu omezeny na ty, které jsou spojeny s jejich známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity odhalily u zvířat embryotoxické a fetotoxické účinky, které jsou považovány za druhově specifické. Při expozici vyšším dávkám, než jaké jsou přijímány v přípravku Softinelle, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoliv u plodů opic

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Předbobtnalý (kukuřičný) škrob

Povidon

Sodná sůl kroskarmelózy

Polysorbát 80

Magnesium-stearát

Potah:

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Macrogolum 3350

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172) Červený

oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z hliníkové vytlačovací fólie a PVC/PVDC fólie.

Velikost balení:

1 x 21 potahovaných tablet

2 x 21 potahovaných tablet

3 x 21 potahovaných tablet

6 x 21 potahovaných tablet

13 x 21 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Theramex Ireland Limited,
3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1, DO1 YE64,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/121/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

3. 2. 2010/ 27. 6. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 10. 2022