

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Softine 0,03mg/3mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ethinylestradiolum 0,03 mg a drospirenonum 3 mg.

Pomocná látka:

Monohydrát laktosy 62 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tablety s léčivou látkou: žluté, kulaté, potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontraceptivum

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: perorální podání.

Jak se přípravek Softine užívá

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

Jedna tableta přípravku Softine se má užívat denně 21 po sobě jdoucích dnů. Užívání z nového balení 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 balení.

Jak zahájit užívání přípravku Softine

- 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 jiného kombinovaného orálního kontraceptiva (COC)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Softine v den následující po obvyklém intervalu bez hormonů (interval bez tablet nebo s tabletami placeba) její předchozí metody kombinovaného orálního kontraceptiva. 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 provést další aplikaci.

- Změna z pouze progestagenní metody (pouze progestagenní tabletky, 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 dnů užívání tablety.

- 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 dnů užívání tablet. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je nutné vyloučit těhotenství před skutečným začátkem užívání COC, jinak žena musí čekat během svého prvního menstruačního cyklu.

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

Postup při vynechání tablet

Jestliže se žena opozdí s užitím tablety s léčivou látkou 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 s léčivou látkou 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 po sobě následujících dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušovaného užívání tablet.

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

• Týden 1

Žena by si měla vzít poslední zmeškanou 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 zmešká a čím blíže je to fázi užívání tablet placebo, tím je vyšší riziko těhotenství.

• Týden 2

Žena by si měla vzít poslední zmeškanou 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. 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 následujících 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 zmeškanou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících tablet ve svoji obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistrového balení musí zahájit co nejdříve po využití předchozího blistrového balení, tzn. mezi baleními není žádná přestávka.

Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.

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 závažného 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 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 Softine bez obvyklé přestávky bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do využívání tablet druhého balení. Během této doby může žena pozorovat intermenstruační krvácení 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 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 balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná orální kontraceptiva (COC) by se neměla používat za přítomnosti jakéhokoliv z dále uvedených onemocnění. Pokud by se jakékoliv z onemocnění objevilo poprvé během používání COC, užívání přípravku je nutno okamžitě zastavit.

- Přítomnost venózní trombózy (hluboká venózní trombóza, pulmonální embolie) nebo tento stav zjištěný v anamnéze.
- Přítomnost arteriální trombózy (například infarkt myokardu) nebo prodromálních stavů (angina pectoris a tranzitorní ischemická příhoda) nebo tyto stavy zjištěné v anamnéze
- Cévní mozková příhoda současná nebo zjištěná v anamnéze.
- Přítomnost závažných nebo mnohonásobných rizikových faktorů pro arteriální trombózu:
 - Diabetes mellitus s vaskulárními symptomy
 - Závažná hypertenze
 - Závažná dyslipoproteinémie
- Hereditární nebo získaná predispozice k venózní nebo arteriální trombóze jako například aktivovaný protein C (APC) rezistence, antitrombin-III-deficience, protein C deficience, protein S deficience, hyperhomocysteinémie, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupusový antikoagulant).
- Pankreatitida, pokud je spojena se závažnou hypertriglyceridémií, nebo její výskyt v anamnéze.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Těžká insuficience 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.
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze.
- Hypersenzitivita na léčivé látky a na kteroukoliv pomocnou látku potahovaných tablet přípravku Softine.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Jestliže bude přítomno kterékoliv z dále uvedených onemocnění/rizikových faktorů, je nutné posoudit výhody COC vůči možným rizikům pro každou jednotlivou ženu a projednat je s ní předtím, než začne přípravek užívat. V případě zhoršení, zesílení nebo prvního výskytu jakéhokoliv z těchto onemocnění či rizikových faktorů by se žena měla obrátit na svého lékaře. Lékař poté rozhodne, zda-li se má užívání COC ukončit.

• Onemocnění krevního oběhu

Epidemiologické studie ukázaly, že výskyt VTE u uživatelék perorálních kontraceptiv s nízkým obsahem estrogenu (< 50 µg ethinylestradiolu) včetně přípravku Softine se pohybuje v rozmezí 20 až 40 případů na 100 000 žen/rok, ale odhad tohoto rizika se mění podle progestogenu. U žen, které perorální kontraceptiva neužívají je to pro srovnání 5 až 10 případů na 100 000 žen/rok.

Používání jakéhokoliv kombinovaného orálního kontraceptiva přináší zvýšené riziko žilního tromboembolismu (VTE) v porovnání se situací bez jeho užívání. Nadměrné riziko VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena vůbec kombinovaná orální kontraceptiva používá. Výskyt VTE ve spojení s těhotenstvím je 60 na 100 000 těhotenství. VTE je smrtelný v 1 - 2 % případů.

Epidemiologické studie také spojovaly užívání kombinovaných COC se zvýšenými rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu, tranzitorní ischemická porucha).

Mimořádně vzácně byl u uživatelky kontracepčních tablet hlášen výskyt trombózy jiných krevních cév, například jaterní, mezenterické, renální, cerebrální nebo retinální žíly a arterie. Neapanuje shoda o tom, zda-li je výskyt těchto příhod spojen s používáním hormonálních kontraceptiv.

Příznaky venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulárních příhod mohou zahrnovat:

- neobvyklou unilaterální bolest a/nebo otok nohy (dolní končetiny)
- náhlou silnou bolest na hrudníku, která se může (nemusí) šířit do levé paže
- náhlá dechová nedostatečnost,
- náhlý záchvat kašle bez jasné příčiny
- jakékoliv neobvykle silné, prolongované bolesti hlavy
- náhlá částečná nebo úplná ztráta vidění
- diplopie
- nesrozumitelná řeč nebo afázie
- vertigo
- kolaps s fokálním epileptickým záchvatem či bez něj
- slabost nebo velmi význačná ztráta citlivost náhle postihující jednu stranu nebo jednu část těla
- poruchy motoriky
- příznaky „akutního břicha“

Riziko venózních tromboembolických komplikací u COC uživatelky zvyšuje:

- vyšší věk,
- pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus již u sourozence nebo rodiče v relativně časném věku). Jestliže je podezření na dědičnou predispozici, žena by se měla před rozhodnutím o jakémkoliv používání COC obrátit na specialistu s žádostí o radu,
- dlouhodobá imobilizace, velké chirurgické zákroky, jakékoliv chirurgické zákroky na nohou nebo velké trauma. V těchto situacích se doporučuje přerušit používání antikoncepce (v případě volitelného chirurgického výkonu nejméně čtyři týdny předem) a neobnovovat jej dokud neuplynou dva týdny po úplné remobilizaci. Pokud užívání pilulky nebylo přerušeno před zákrokem, je třeba zvážit možnost antitrombotické léčby,
- nadváha (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m²),
- ohledně možné úlohy varixů a superficiální tromboflebitidy při nástupu a progresi venózní tromboembolie neexistuje jednotný názor.

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo mozkových příhod u uživatelky COC zvyšuje:

- vyšší věk,
- kouření (ženy nad 35 let by měly být důrazně vyzvány, aby přestaly kouřit, chtějí-li užívat COC),
- dyslipoproteinémie
- hypertenze,
- migréna,
- nadváha (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m²),
- onemocnění srdečních chlopní,
- fibrilace srdečních síní.

Přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru nebo několika rizikových faktorů pro venózní nebo arteriální onemocnění může také představovat kontraindikaci. V úvahu by se také měla vzít možnost

antikoagulační léčby. Uživatelky COC by také měly být informovány o nutnosti kontaktovat lékaře v případě zjištění možných příznaků trombózy. V případě zjištění trombózy nebo podezření na ni, musí být užívání COC přerušeno. Musí být zajištěna adekvátní alternativní kontracepce vzhledem k teratogenicitě antikoagulační terapie (kumariny).

Je nutné zvážit zvýšené riziko tromboembolie v puerperiu (informace o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Další zdravotní stavy, které jsou spojovány s nežádoucími vaskulárními příhodami, zahrnují diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolytický uremický syndrom, chronické zánětlivé střevní onemocnění (Crohnova nemoc nebo ulcerativní kolitida) a srpkovitou anémii.

Zvýšení frekvence nebo závažnost migrény během používání COC (což může být prodromem cerebrovaskulární příhody), může být důvodem pro okamžité vysazení COC.

- **Tumory**

V některých epidemiologických studiích bylo uváděno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u dlouhodobých uživatelek 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 ($RR = 1,24$) onemocnění nádorovým onemocněním 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 o tumoru jater.

- **Jiná onemocnění**

Progestinová komponenta v přípravku Softine 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 pankreatidy 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 přerušování užívání COC. Jestliže při používání COC během již dříve existující hypertenze na antihypertenzní léčbu nereagují trvale zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo signifikantní nárůst krevního tlaku, 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; systemický lupus erythematosus; hemolytický 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 přerušování 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 si vynutí vysazení 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 endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy.

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.

Žluté tablety tohoto léčivého přípravku obsahují 62 mg laktózy v jedné tabletě. Tento léčivý přípravek nesmí užívat pacientky se vzácnou hereditární intolerancí galaktózy, s deficiencí laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání přípravku Softine je třeba sepsat s pacientkou zdravotní anamnézu (včetně rodinné anamnézy) a vyloučit možné těhotenství. Měl by být změřen krevní tlak a má být provedeno celkové vyšetření pacientky s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Ženy mají být poučeny, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci pro uživatelky a řídily se v ní uvedenými pokyny. Frekvence a povaha těchto vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny každé ženě.

Ženy je nutné upozornit, že perorální kontraceptiva nechrání proti infekci HIV (AIDS) ani jiným pohlavně přenosným nemocem.

Snížená účinnost

Účinnost kombinovaných orálních 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 léků (viz bod 4.5)

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení) a to především během prvních měsíců užívání. Proto je

hodnocení jakéhokoliv 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.

Žluté tablety tohoto léčivého přípravku obsahují 62 mg laktózy v jedné tabletě.

Pacientky se vzácnou hereditární intolerancí galaktózy, s deficiencí laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy, které jsou na bezlaktóзовé dietě, by měly toto množství vzít v úvahu; neměly by toto léčivo užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

- Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Softine.

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a dalšími léčivými přípravky mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepce. V literatuře byly popsány následující interakce.

Toto bylo prokázáno pro hydantoináty, barbituráty, primidon, karbamazepin a rifampicin, a pravděpodobnost existuje i pro oxkarbazepin, topiramát, felbamát, ritonavir, griseofulvin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*). Mechanismus této interakce je patrně založen na vlastnosti těchto látek indukovat jaterní enzymy. Maximální enzymatická indukce je obecně za 2-3 týdny, ale může přetrvávat až 4 týdny po ukončení léčby.

Selhání kontracepce bylo popsáno i při užívání antibiotik jako ampicilin a tetracykliny. Mechanismus tohoto účinku ještě nebyl zcela objasněn.

Ženy s krátkodobou léčbou (do 1 týdne) některým přípravkem z výše uvedených skupin léků nebo jednotlivými léčivými látkami by měly přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby a ještě následujících 7 dní po jejím ukončení.

Ženy užívající rifampicin by měly používat navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby přípravkem a ještě následujících 28 dnů po jejím ukončení.

Pokud konkomitantní podávání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet ze stávajícího blistrového balení, pak by další balení COC mělo být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Ženám, které dlouhodobě užívají léčivé látky indukující hepatální enzymy, se doporučuje zvýšit dávky kontracepčních steroidů.

Pokud vysoká dávka kontraceptiva není žádoucí nebo se zdá, že je neuspokojivá či nespolehlivá, např. v případě intermenstruačního krvácení, ženám je třeba doporučit jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

Hlavní metabolity drospirenonu v lidské plazmě se tvoří bez působení systému cytochromu P450. Je proto nepravděpodobné, že inhibitory tohoto enzymového systému ovlivňují metabolismus drospirenonu.

- Vliv přípravku Softine na jiné léčivé přípravky

Orální kontraceptiva 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 in vitro inhibičních studií a na studiích interakcí in vivo na dobrovolnících - ženách, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako substrát, se ukázalo, že interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek je nepravděpodobná.

- Interakce s jinými léčivými

U pacientů bez insuficience ledvin souběžné podávání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo NSIAD neprokázalo signifikantní účinek na kalium v séru. Nicméně konkomitantní užívání přípravku Softine 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.

- 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 plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Těhotenství a kojení

Přípravek Softine není během těhotenství indikován.

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

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.

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

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 kontraceptivních 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

Během užívání tohoto přípravku byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Níže uvedená tabulka udává nežádoucí reakce podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA.(MedDRA SOCs).

Softine

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků		
	Časté	Méně časté	Vzácné
	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)
Poruchy imunitního systému			Astma
Endokrinní poruchy	Menstruační poruchy Intermenstruační krvácení Bolest prsou		Sekrece z prsu
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Depresivní nálada	Změny libida	
Poruchy ucha a labyrintu			Hypacusis
Cévní poruchy	Migréna	Hypertenze Hypotenze	Tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	Zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné Ekzém Pruritus	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Leukorea Vaginální monilióza	Vaginitida	
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání		Retence tekutin Změny tělesné hmotnosti	

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, migréna, endometrióza, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematoses, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloasma;

- Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušeni používání COC, dokud se markery jaterní funkce nevrátí k normálním hodnotám.

U uživatelů orálních 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 orálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Softine nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními orálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Antidota nejsou známa, a proto by léčba měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): progestogeny a estrogenery, fixní kombinace; kód ATC: G03AA12
Pearl index: 0,31 (horní hranice 97,5% intervalu spolehlivosti: 0,91)

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

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

Z klinických studií vyplynulo, že slabé antimineralkortikoidní vlastnosti přípravku Softine mají za následek jeho mírný antimineralkortikoidní účinek

Při užívání vysokodávkovaných COC (50 µg ethinylestradiolu) je sníženo riziko výskytu endometriálního a ovariálního karcinomu. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, ještě zbývá potvrdit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Orálně 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 orálním 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.

Metabolismus

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, přičemž oba vznikají za působení systému P450. Drospirenon je in vitro z malé části metabolizován cytochromem P450 3A4 a prokázal schopnost inhibovat tento enzym a dále cytochrom P450 1A1, cytochrom P450 2C9 a cytochrom P450 2C19.

Vylučování

Rychlost metabolického odbourávání drospirenonu v séru 1,5 až 0,2 ml/min/kg. Drospirenon je vylučován v nezměněné formě pouze ve stopovém množství. Metabolity drospirenonu jsou vylučovány výkaly a močí při exkrecním 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

Vliv snížené funkce ledvin

Hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou ledvin (clearance kreatininu CLcr, 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CLcr 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 mírným až středně těžkým poškozením ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Vliv snížené funkce jater

U dobrovolnic se středně závažnou poruchou jater byl ve studii hodnotící podání jednotlivé dávky pozorován 50% ní pokles orální clearance ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně závažnou poruchou jater ve srovnání se zdravými se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru u těchto dvou skupin dobrovolnic. 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 sérové koncentrace okolo 100 pg/ml je dosaženo po jednorázové orální dávce 30µg během 1 – 2 hodin. Ethinylestradiol rozsáhle ovlivňuje účinek průchodu játry, který vykazuje vysokou interindividuální variabilitu. Absolutní bioavialabilita je přibližně 45 %.

Distribuce

Ethinylestradiol má aparentní distribuční objem přibližně 5 l/kg a váže se na plazmové proteiny z přibližně 98%. Ethinylestradiol indukuje jaterní syntézu SHBG. Během léčby 30 µg ethinylestradiolu vzrůstá koncentrace SHBG v plazmě z 70 na přibližně 350 nmol/l.

Ethinylestradiol přechází v malých množstvích do mateřského mléka (0,02 % dávky).

Metabolismus

Ethinylestradiol je zcela metabolizován (metabolická clearance v plazmě je 5 ml/min/kg).

Vylučování

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 1,4 do 2,1.

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 drospirenonu v dávkách vyšších, než jaké jsou přijímány v přípravku Softine, 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

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý (kukuřičný) škrob

Krospovidonum

Povidon

Polysorbát 80

Magnesium- stearát

Potah:

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek

Žlutý 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 velikost 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

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/122/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

3.2.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.8.2010