

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Softine 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 0,03 mg etinilestradiola i 3 mg drospirenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 43,37 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetložute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, s oznakom "D3" na jednoj strani te bez oznaka na drugoj strani tablete. Promjer tablete je 6,1 mm, a visina oko 2,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Softine treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja Softine filmom obloženih tableta u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako uzimati Softine filmom obložene tablete

Tablete se moraju uzimati svaki dan prema redoslijedu navedenu na pakiranju i otprilike u isto vrijeme te s nešto tekućine. Dnevno se uzima po jedna tableta u neprekinutom nizu od dvadeset i jednog dana.

Svako sljedeće pakiranje počinje se uzimati nakon sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta tijekom kojeg obično dolazi do prijelomnog krvarenja.. Ono obično počinje dva ili tri dana nakon uzimanja posljednje tablete i ne mora završiti prije početka uzimanja sljedećeg pakiranja.

Kako početi uzimati Softine filmom obložene tablete

- Ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi (u prošlom mjesecu)

S uzimanjem tableta treba početi prvog dana ženina prirodnog ciklusa (prvog dana menstrualnog krvarenja).

- Prelazak s drugoga kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombiniranog oralnog kontraceptiva, vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera)

Žena mora početi uzimati Softine najbolje dan nakon zadnje aktivne tablete (zadnja tableta koja sadrži djelatne tvari) njenog prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva, ali najkasnije dan nakon uobičajene stanke ili razdoblja primjene placebo tableta njezinog prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva. U slučaju da je žena koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, Softine bi bilo najbolje početi uzimati na sam dan uklanjanja prstena ili flastera, ali najkasnije u vrijeme sljedeće aplikacije .

- Prelazak s metoda kontracepcije koje sadrže samo progestagen (tableta koja sadrži samo progestagen, injekcija, implantat) ili s intrauterinoga sustava (IUS) koji otpušta progestagen Žena može prijeći bilo koji dan s tablete koja sadrži samo progestagen na Softine filmom obložene tablete (s implantata ili IUS-a na dan njihova uklanjanja, s injekcije u vrijeme sljedeće injekcije), ali treba je savjetovati da u svim ovim slučajevima primijeni dodatnu mehaničku metodu kontracepcije tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju Žena može s uzimanjem započeti odmah te, ako to učini, ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju Ženama treba savjetovati da s uzimanjem tableta započnu između 21. i 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako započne kasnije, ženi treba savjetovati da primijeni dodatnu mehaničku metodu kontracepcije tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta. Ipak, ako je došlo do snošaja, valja isključiti trudnoću prije početka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva ili žena treba pričekati prvu menstruaciju.

Za žene koje doje, vidjeti dio 4.6.

Postupanje u slučaju propuštenih tableta

Ako žena kasni s uzimanjem tablete **manje od 12 sati**, kontracepcijska djelotvornost nije smanjena. Žena treba uzeti propuštenu tabletu čim se sjeti, a sljedeću u uobičajeno vrijeme.

Ako žena kasni s uzimanjem tablete **više od 12 sati**, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena.

Postupanje u slučaju propuštenih tableta može se voditi prateći dva osnovna pravila:

1. Uzimanje tableta nikad ne smije biti prekinuto dulje od sedam dana.
2. Sedam dana neprekinutog uzimanja tableta potrebno je da se održi prikladna supresija osovine hipotalamus - hipofiza - jajnici.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi se može dati sljedeći savjet:

- Prvi tjedan Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatno je potrebno upotrebljavati mehaničku metodu kontracepcije, npr. kondom u sljedećih sedam dana. Ako je do snošaja došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Mogućnost trudnoće raste s brojem propuštenih tableta i blizinom perioda uzimanja placebo tableta.

- Drugi tjedan Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala tablete prethodnih sedam dana, nema potrebe za dodatnim metodama kontracepcije. Ipak, ako to nije slučaj, ili je žena propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

- Treći tjedan

Rizik smanjene djelotvornosti je velik zbog blizine sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta smanjena kontracepcijska djelotvornost može biti spriječena. Uz pretpostavku da su tablete uzimane pravilno u sedam dana koji su prethodili propuštenoj tableti, jedna od sljedećih opcija otklonit će potrebu za primjenom dodatne metode kontracepcije. Ako to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu opciju te da u sljedećih sedam dana primijeni i dodatnu metodu kontracepcije.

1. Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno nema razmaka između pakiranja. Malo je vjerojatno da će u korisnice nastupiti krvarenje dok ne potroši drugo pakiranje, ali može se pojaviti točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja tableta.

2. Ženi također može biti savjetovano da prekine uzimanje tableta iz upravo korištenog pakiranja. Tada treba slijediti razdoblje od sedam dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je propustila uzeti tabletu te nakon toga nastaviti s novim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti tabletu i nakon toga nema prijelomnog krvarenja u prvom razdoblju neuzimanja tableta, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

Savjet u slučaju gastrointestinalnih smetnji

U slučaju ozbiljnih gastrointestinalnih smetnji (povraćanje ili proljev) apsorpcija možda nije potpuna te valja primijeniti dodatne metode kontracepcije.

Ako dođe do povraćanja tri do četiri sata nakon uzimanja tablete, treba uzeti novu tabletu čim prije. Ako je moguće, treba uzeti novu tabletu unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja. Ako je prošlo više od 12 sati, može se primijeniti savjet iz dijela 4.2. *Postupanje u slučaju propuštenih tableta*. Ako žena ne želi mijenjati redoviti raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugog pakiranja.

Kako odgoditi prijelomno krvarenje

Da bi odgodila prijelomno krvarenje, žena treba nastaviti sa sljedećim pakiranjem Softine filmom obloženih tableta preskačući razdoblje neuzimanja tableta. Prijelomno krvarenje se može odgoditi koliko se dugo želi od kraja drugog pakiranja. Tijekom odgađanja žena može imati probojna ili točkasta krvarenja. Redovito uzimanje Softine filmom obloženih tableta ponovno započinje nakon sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta.

Da bi promijenila dan u tjednu kada dobiva prijelomno krvarenje prema trenutnom rasporedu, ženi se može savjetovati da skрати nadolazeće razdoblje neuzimanja tableta za koliko dana želi. Što je razdoblje neuzimanja tableta kraće, to je veći rizik izostanka prijelomnog krvarenja i pojave probojnog i točkastog krvarenja tijekom primjene drugoga pakiranja (kao i u slučaju odgađanja menstruacije).

Dodatne informacije za posebne populacije

Djeca i adolescenti

Lijek Softine je indiciran samo nakon menarhe. Na temelju epidemioloških podataka prikupljenih na više od 2000 adolescentica mlađih od 18 godina, nema podataka koji ukazuju da su sigurnost i djelotvornost drugačije od onih poznatih u žena starijih od 18 godina.

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Ako se bilo koje od stanja javi prvi puta tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva, lijek treba odmah prestati uzimati.

- prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4.)
 - visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.)
- prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
 - cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
 - poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
 - migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
 - visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
- teška bolest jetre ili njezino postojanje u anamnezi, tako dugo dok se parametri funkcije jetre ne vrate u normalu
- teška insuficijencija bubrega ili akutno zatajenje bubrega
- tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi
- dijagnosticirani maligni tumori ovisni o spolnim hormonima ili sumnja da oni postoje (npr. genitalnih organa ili dojki)
- vaginalno krvarenje neutvrđenog uzroka
- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- kombinirani oralni kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol su kontraindicirani s istovremenom primjenom lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

- Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti Softine filmom obloženih tableta.
- U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu Softine filmom obloženih tableta.
- Ako postoji sumnja ili se potvrdi rizik od VTE ili ATE, primjena KHK-a mora se prekinuti. U slučaju da je antikoagulantna terapija počela, mora se primijeniti prikladna zamjenska metoda kontracepcije s obzirom na teratogenost antikoagulantnih lijekova (kumarini).
- Poremećaji u cirkulaciji

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što su Softine filmom obložene tablete, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE, treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz Softine filmom obložene tablete i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovo počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

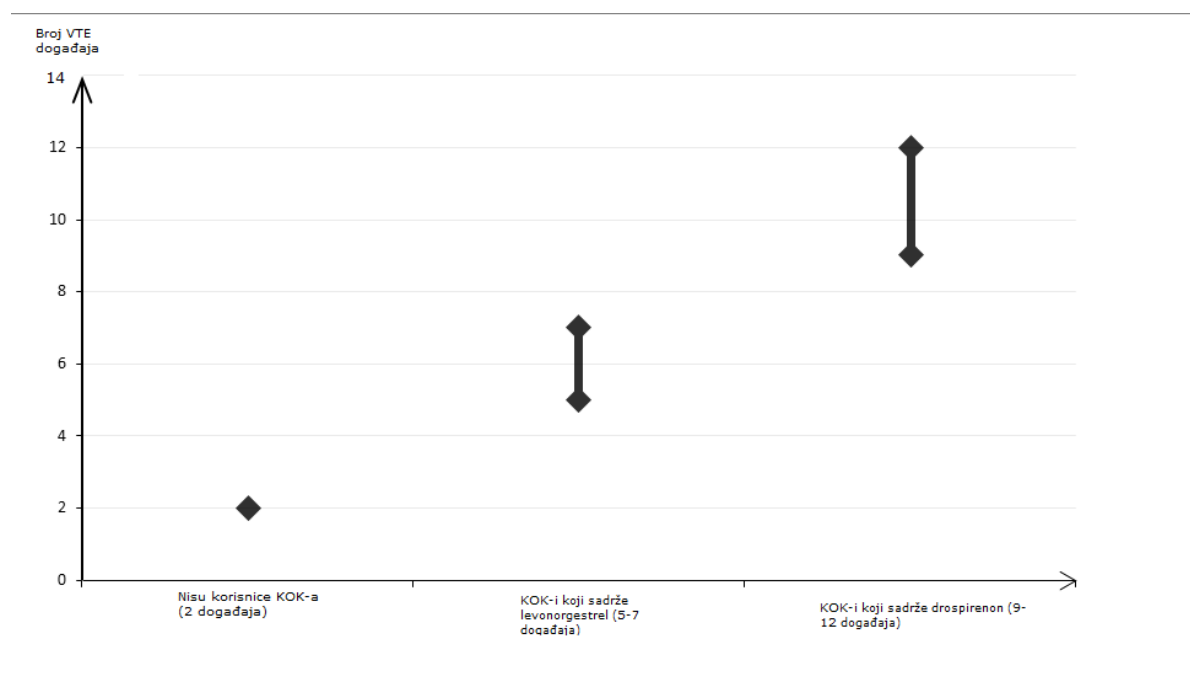
Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procjenjuje se¹ da će od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži drospirenon, njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6² žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



¹ Ove su incidencije bile procijenjene na temelju ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, uporabom relativnih rizika za različite lijekove u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel.

² Srednja točka raspona od 5 do 7 na 10 000 žena-godina, na osnovi relativnog rizika za kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže levonorgestrel u odnosu na žene koje ne uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive, jest oko 2,3 do 3,6

U korisnica KHK-a iznimno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Softine filmom obložene tablete su kontraindicirane u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3.) Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3.).

Tablica 1. Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena Softine filmom obloženih tableta nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Napomena: privremena imobilizacija, uključujući putovanje avionom >4 sata, također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko - uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o „Trudnoći i dojenju“ vidjeti dio 4.6.).

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjene nedostatka zraka ili ubrzanog disanja
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom
- oštra bol u prsištu
- jaka ošamućenost ili omaglica
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. „nedostatak zraka“, „kašalj“) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajene ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Softine filmom obložene tablete su kontraindicirane ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od razvoja arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3.). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica 2. Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	

Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika.
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrijska, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

Simptomi ATE

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Tumori

U nekim epidemiološkim ispitivanjima zapažen je povećan rizik od nastanka karcinoma vrata maternice u žena koje dulje vrijeme uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive (više od 5 godina), ali i dalje postoje neslaganja o tome u kojoj se mjeri ta spoznaja može dovesti u vezu s neželjenim posljedicama spolnog ponašanja i drugim čimbenicima kao što su humani papilloma virus (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji blago povećani relativni rizik (RR=1,24) od dijagnosticiranja karcinoma dojke u žena koje koriste kombinirani hormonski kontraceptiv. Povećani rizik postepeno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke

Ta ispitivanja ne pružaju dokaz uzročne povezanosti. Zapaženi obrazac povećanja rizika može biti povezan s ranije dijagnosticiranim karcinomom dojke u korisnicima kombiniranih hormonskih kontraceptiva, biološkim posljedicama kombiniranih hormonskih kontraceptiva, ili njihovom kombinacijom. Karcinom dojke, koji se dijagnosticira u korisnicima kombiniranih hormonskih kontraceptiva je u manje uznapredovaloj fazi nego karcinomi dijagnosticirani u žena koje nikad nisu uzimale kombinirane hormonske kontraceptive.

U rijetkim slučajevima u korisnicima kombiniranih hormonskih kontraceptiva zapaženi su benigni tumori jetre, a maligni u još rjeđim slučajevima. U pojedinačnim slučajevima ti tumori su doveli do po život opasnog krvarenja u abdomenu. Tumor jetre treba uzeti u obzir u slučaju diferencijalne dijagnoze jake boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Rizik od nastanka karcinoma endometrija i jajnika je smanjen s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva s većom koncentracijom hormona (50 µg etinilestradiola). Još treba potvrditi odnosi li se to i na niskodozirane kombinirane hormonske kontraceptive.

Ostala stanja

Progestagenska komponenta u Softine filmom obloženim tabletama je antagonist aldosterona, stoga šteti kalij. U većini slučajeva se ne očekuje porast koncentracije kalija. Međutim, tijekom kliničkog ispitivanja u nekim bolesnicima s blagim do umjerenom teškim oštećenjem bubrežne funkcije, koje su uzimale drospirenon zajedno s lijekovima koji štede kalij, koncentracija kalija u serumu blago je rasla, ali ne značajno. Stoga se preporučuje kontrola koncentracije kalija tijekom prvog ciklusa primjene u bolesnicima s renalnom insuficijencijom, čija je razina kalija u serumu prije terapije bila na gornjoj referentnoj granici, i koje dodatno koriste lijekove koji štede kalij. Također, vidjeti dio 4.5.

Žene s hipertrigliceridemijom ili one koje imaju obiteljsku anamnezu hipertrigliceridemije mogu imati povećan rizik od nastanka pankreatitisa tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Iako je malo povišenje krvnog tlaka zabilježeno u mnogim ženama koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv, klinički značajna povišenja su rijetka. Samo u tim rijetkim slučajevima je prekid primjene kontraceptiva opravdan. Ako tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva kod bolesnice s prethodno postojećom hipertenzijom, kontinuirano povišene vrijednosti krvnog tlaka ili značajni porast krvnog tlaka ne reagira primjereno na antihipertenzivnu terapiju, primjenu kombiniranog hormonskog kontraceptiva treba odmah prekinuti. Kada se smatra prikladnim, može se nastaviti s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnog tlaka normaliziraju antihipertenzivnom terapijom.

U trudnoći i pri primjeni kombiniranih oralnih kontraceptiva zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, ali dokaz o povezanosti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije do kraja razjašnjen: žutica i/ili pruritus povezani s kolestazom, stvaranje žučnog kamenca, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

U žena s nasljednim angioedemom, pripravci koji sadrže estrogene mogu potaknuti ili pogoršati simptome angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene KHK-a sve dok se parametri jetrene funkcije ne vrte u normalu. Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom, koji su prvi puta zabilježeni tijekom trudnoće ili prijašnje primjene spolnih steroida, zahtijeva prekid uporabe KHK-a.

Iako KHK-i mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju na glukozu, nema dokaza o potrebi za promjenom antidijabetičke terapije u žena oboljelih od šećerne bolesti, koje koriste

niskodozirane KHK-e (koji sadrže <0,05 mg etinilestradiola). Ipak, dijabetičarke valja pomno nadzirati osobito tijekom rane primjene KHK-a.

Pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa je zabilježeno tijekom primjene KHK-a.

Kloazma se može javiti povremeno, osobito u žena koje imaju anamnezu kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju KHK.

Povišenje ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnica kod kojih su virusne infekcije hepatitisom C (HCV) liječene lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, zabilježeno je povišenje transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (ULN-engl. *upper limit of normal*) te je ono značajno učestalije u žena koje primjenjuju lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja Softine filmom obloženih tableta mora se uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3.) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4.).

Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan sa Softine filmom obloženim tabletama u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

Depresija i suicidalnost

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8.). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Smanjena djelotvornost

Djelotvornost KHK-a može biti smanjena, npr. u slučaju propuštene tablete (vidjeti dio 4.2.), gastrointestinalnih smetnji (vidjeti dio 4.2.) ili istovremenom primjenom drugih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Smanjena kontrola ciklusa

U slučaju primjene svih KHK-a može se pojaviti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), osobito tijekom prvih mjeseci primjene. Zbog toga, procjena bilo kakva nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od tri ciklusa.

Ako se nepravilnosti u krvarenju nastave ili pojave nakon prethodno urednih ciklusa, tada valja razmotriti nehormonske uzroke te indicirati prikladne dijagnostičke mjere da se isključe maligne bolesti ili trudnoća. Te mjere mogu uključivati kiretažu endometrija.

U nekih se žena prijelomno krvarenje neće pojaviti tijekom razdoblja neuzimanja tablete. Ako su kombinirani hormonski kontraceptivi uzimani sukladno uputama opisanim u dijelu 4.2, malo je

vjerojatno da je žena trudna. Ipak, ako kombinirani hormonski kontraceptivi nisu uzimani sukladno uputama prije prvog izostanka prijelomnog krvarenja ili ako su izostala dva očekivana prijelomna krvarenja, valja isključiti trudnoću prije nastavka uzimanja KHK-a.

Laktoza

Svaka tableta sadrži 43,37 mg laktoza hidrata. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Potrebno je proučiti podatke koji se odnose na lijekove koji će se uzimati istodobno radi identifikacije potencijalnih interakcija.

- **Utjecaj drugih lijekova na Softine filmom obložene tablete**

Mogu se javiti interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime što može rezultirati u povećanom klirensu spolnih hormona i može dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

Postupanje

Indukcija enzima se može primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može trajati otprilike 4 tjedna.

Kratkotrajno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju privremeno primjenjivati mehaničku metodu zaštite ili drugu metodu kontracepcije dodatno uz kombinirane oralne kontraceptive. Mehanička metoda zaštite mora se primjenjivati tijekom cijelog vremena liječenja konkomitantnim lijekom te 28 dana nakon prekida liječenja. Ukoliko se liječenje nastavi nakon uzimanja posljednje aktivne tablete iz pakiranja kombiniranog oralnog kontraceptiva, placebo tablete moraju se baciti te odmah treba nastaviti s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva iz sljedećeg pakiranja.

Dugotrajno liječenje

U žena koje se dugotrajno liječe djelatnim tvarima koje induciraju jetrene enzime preporuča se korištenje druge pouzdane nehormonske metode kontracepcije.

Ove su interakcije zabilježene u literaturi:

Tvari koje povećavaju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva (smanjena učinkovitost kombiniranih oralnih kontraceptiva indukcijom enzima), npr.:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi za HIV ritonavir, nevirapin i efavirenc te moguće također felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid i lijekovi koji sadrže biljni pripravak gospinu travu (*hypericum perforatum*).

Tvari s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva:

Kada se primjenjuju zajedno s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s HCV inhibitorima, mogu povisiti ili sniziti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Krajnji rezultat ovih promjena u nekim slučajevima može biti klinički relevantan.

Stoga se moraju provjeriti informacije o propisivanju konkomitantnih HIV/HCV lijekova kako bi se otkrile moguće interakcije te bilo kakve povezane preporuke. U slučaju bilo kakvih nedoumica, žene koje se liječe inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva (inhibitori enzima):

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Konkomitantna primjena jakih inhibitora enzima CYP3A4 može povisiti koncentracije estrogena ili progestina ili njih oboje u plazmi.

U ispitivanju više doza kombinacije drospirenona (3 mg na dan) i etinilestradiola (0,02 mg na dan), istodobna primjena jakog inhibitora enzima CYP3A4 ketokonazola tijekom 10 dana povisila je AUC (0-24 sati) drospirenona 2,7 puta, odnosno etinilestradiola 1,4 puta.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg na dan povisuju koncentracije etinilestradiola u plazmi od 1,4 do 1,6 puta, odnosno kad se uzimaju konkomitantno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

- **Utjecaj Softine filmom obloženih tableta na druge lijekove**

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam drugih lijekova. Sukladno tome, koncentracije u plazmi i tkivu se mogu povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Na temelju *in vivo* ispitivanja interakcija u žena koje su dobrovoljno koristile omeprazol, simvastatin ili midazolam kao marker supstrat, nije vjerojatno da će nastupiti klinički značajna interakcija između drospirenona u dozama od 3 mg i metabolizma drugih djelatnih tvari posredovanog citokromom P450.

Klinički podaci ukazuju na to da etinilestradiol inhibira klirens supstrata enzima CYP1A2, dovodeći do slabog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povišenja koncentracije u plazmi.

Farmakodinamičke interakcije

Istovremena primjena lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, može povećati rizik od povećanja ALT-a (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Stoga se korisnice drospirenon/etinilestradiola moraju prebaciti na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepciju koja sadrži samo progesteron ili nehormonske metode kontracepcije) prije početka liječenja gore navedenom kombinacijom lijekova. Liječenje drospirenon/etinilestradiolom može ponovno započeti 2 tjedna nakon završetka liječenja gore navedenom kombinacijom lijekova.

U bolesnica bez renalne insuficijencije, istodobna primjena drospirenona i ACE inhibitora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nije pokazala značajan učinak na koncentraciju kalija u serumu. Ipak, istodobna primjena lijeka Softine s antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije ispitivana. U ovom slučaju, potrebno je mjeriti koncentraciju kalija u serumu tijekom prvog ciklusa primjene. Vidjeti također dio 4.4.

Ostale interakcije

- **Laboratorijski testovi**

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, razine proteina u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide, lipidne/lipoproteinske frakcije, parametre koagulacije i fibrinolize te parametre metabolizma ugljikohidrata. Promjene općenito ostaju unutar referentnih laboratorijskih raspona. Drospirenon uzrokuje povećanje aktivnosti renina i aldosterona u plazmi, što je inducirano njegovom blagom antimineralokortikoidnom aktivnošću.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Softine filmom obložene tablete nisu indicirane tijekom trudnoće.

Ako dođe do trudnoće tijekom uzimanja Softine filmom obloženih tableta, treba odmah prekinuti njihovo uzimanje. Opsežna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila povećani rizik od nastanka prirođenih anomalija u djece majki koje su uzimale kombinirane hormonske kontraceptive prije trudnoće, kao niti teratogeni učinak kada su kombinirani hormonski kontraceptivi uzimani nenamjerno tijekom rane trudnoće.

Ispitivanja na životinjama su pokazala neželjene učinke tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 5.3.). Na temelju ovih podataka u životinja, neželjeni učinci uvjetovani hormonskim djelovanjem djelatnih tvari ne mogu se isključiti. Ipak, iskustvo s kombiniranim hormonskim kontraceptivima tijekom trudnoće nije dokazalo stvarni štetni učinak u ljudi.

Dostupni podaci o primjeni kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol/drospirenon tijekom trudnoće previše su ograničeni da bi omogućili donošenje zaključaka o njihovom negativnom utjecaju na trudnoću, zdravlje fetusa ili nedonoščeta. Nikakvi relevantni epidemiološki podaci dosada nisu dostupni.

Povećan rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene Softine filmom obloženih tableta (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Dojenje

Kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako da smanje količinu mlijeka te mu promijene sastav. Zbog toga primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva općenito nije preporučljiva tijekom dojenja. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili drugih metabolita mogu biti izlučene u mlijeku. Ove količine mogu utjecati na dijete.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U korisnica KHK-a nisu zapaženi učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

O ozbiljnim nuspojavama kod svih kombiniranih hormonskih kontraceptiva vidjeti također dio 4.4. Sljedeće nuspojave su prijavljene tijekom primjene KHK etinilestradiol/drospirenon 0,03 mg/2 mg:

Organski sustav	Učestalost nuspojava		
	Često ≥1/100, <1/10	Manje često <1/100, ≥1/1000	Rijetko ≥1/10 000, <1/1000
Poremećaji imunološkog sustava			astma, preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	depresivno raspoloženje	povećanje libida, smanjenje libida	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija
Krvožilni poremećaji	migrena	hipertenzija, hipotenzija	venska tromboembolija (VTE) arterijska tromboembolija (ATE)
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne, ekcem, pruritus, alopecija	nodozni eritem multiformni eritem
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	menstrualni poremećaji, krvarenje između mjesečnica, bol u dojkama, osjetljivost dojki, vaginalni iscjedak, vaginalna kandidijaza	vaginalna infekcija, povećanje dojki	iscjedak iz dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		zadržavanje tekućine, povećanje težine, smanjenje težine	

Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Sljedeći ozbiljni štetni događaji su prijavljeni kod žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive, a koji su navedeni u dijelu 4.4.:

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Hipertenzija
- Tumori jetre
- Pojava ili pogoršanje stanja čija povezanost s primjenom KHK-a nije potvrđena: Chronova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miomi uterusa, porfirija, sistemski eritemski lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremički sindrom, kolestatska žutica.
- Kloazma
- Akutni ili kronični poremećaj funkcije jetre, može zahtijevati prekid primjene KHK-a dok se parametri jetrene funkcije ne vrate u raspon normalnih vrijednosti.
- U žena s nasljednim angioedemom, primjena egzogenih estrogena može potaknuti ili pogoršati simptome angioedema.

Učestalost dijagnosticiranja karcinoma dojke je vrlo blago povišena kod korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva. S obzirom da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećana učestalost u odnosu na opći rizik od karcinoma dojke je mala. Uzročna povezanost s kombiniranim hormonskim kontraceptivima je nepoznata. Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.3. i 4.4.

Interakcije

Probajno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti rezultat interakcija drugih lijekova (induktora enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Dosada nema nikakvih iskustava predoziranja kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol/drospirenon. Na osnovi općenitog iskustva s kombiniranim oralnim kontraceptivima, simptomi koji se mogu javiti

u slučaju predoziranja su: mučnina, povraćanje i krvarenje zbog hormonalnog ustezanja. Krvarenje zbog hormonalnog ustezanja može se javiti i u djevojaka prije menarhe, ako su slučajno uzele lijek. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja, a daljnje liječenje mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije. ATK oznaka: G03AA12

Pearl indeks za neuspjeh metode: 0,09 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 0,32)
Ukupni Pearl indeks (neuspjeh metode + neuspjeh bolesnice): 0,57 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 0,90)

Kontracepcijski učinak kombiniranih hormonskih kontraceptiva zasniva se na međudjelovanju različitih čimbenika, od kojih su najvažniji inhibitori ovulacije i promjene endometrija.

Softine je kombinirani hormonski kontraceptiv s etinilestradiolom i progestagenom drospirenonom. U terapijskoj dozi, drospirenon ima i antiandrogenu i blagu antimineralokortikoidnu aktivnost. Nema estrogensku, glukokortikoidnu i antiglukokortikoidnu aktivnost. Stoga je farmakološki profil drospirenona vrlo sličan prirodnom progesteronu.

Postoje indikacije iz kliničkih ispitivanja koje pokazuju kako blago antimineralokortikoidno svojstvo kombiniranog hormonskog kontraceptiva rezultira blagim antimineralokortikoidnim učinkom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

- Drospirenon

Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon brzo se i gotovo potpuno apsorbira. Maksimalna koncentracija djelatne tvari u serumu od otprilike 38 ng/ml doseže se 1-2 sata nakon jednokratne oralne doze. Apsolutna oralna bioraspoloživost je otprilike 76-85%. Istovremeno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost drospirenona.

Distribucija

Nakon oralne primjene, koncentracija drospirenona u serumu pada s poluvijekom eliminacije 31 sat. Drospirenon se veže za serumski albumin, a ne veže se za globulin koji veže spolne hormone (SHBG) ili na globulin koji veže kortikoide (CBG). Samo 3-5% ukupne koncentracije djelatne tvari u serumu prisutno je kao slobodni steroid. Etinilestradiolom inducirano povišenje SHBG-a ne utječe na vezanje drospirenona na serumske proteine. Volumen distribucije drospirenona je otprilike $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se opsežno metabolizira nakon oralne primjene. Glavni metaboliti u plazmi su drospirenon u obliku kiseline, nastao otvaranjem laktonskog prstena, te 4, 5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, koji nastaje redukcijom i posljedičnom sulfatacijom. Drospirenon je također podložan oksidativnom metabolizmu koji je kataliziran enzimom CYP3A4.

In vitro, drospirenon može slabo do umjereno inhibirati enzime CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 citokroma P450.

Eliminacija

Metabolički klirens drospirenona u serumu je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se nepromijenjen izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona se izlučuju fecesom i mokraćom u omjeru oko 1,2 do 1,4. Poluvrijeme eliminacije metabolita urinom i fecesom je približno 40 sati.

Stanje dinamičke ravnoteže

Tijekom ciklusa liječenja, maksimalna koncentracija drospirenona u serumu u ravnotežnom stanju od oko 70 ng/ml dostiže se nakon 8 dana primjene. Koncentracije drospirenona u serumu akumuliraju se uz faktor od oko 3, kao posljedica omjera poluvremena eliminacije i intervala doziranja.

Posebne skupine bolesnika

Učinak oštećenja funkcije bubrega

Razine drospirenona u stanju dinamičke ravnoteže u žena s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina CL_{cr} = 50-80 ml/min) se mogu usporediti s onima u žena s normalnom funkcijom bubrega. Razine drospirenona u serumu bile su u prosjeku 37% više u žena s umjerenim oštećenjem bubrega (CL_{cr}=30-50 ml/min) nego u žena s normalnom funkcijom bubrega. Primjena drospirenona također se dobro podnosi u žena s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega. Primjena drospirenona nije pokazala nikakav klinički značajan utjecaj na koncentraciju kalija u serumu.

Učinak oštećenja funkcije jetre

U ispitivanju s jednokratnom dozom u dobrovoljki s umjerenom oštećenom funkcijom jetre oralni klirens (CL/F) smanjen je za otprilike 50% u usporedbi s onima s normalnom funkcijom jetre. Zapaženi pad u klirensu drospirenona u dobrovoljki s umjerenim oštećenjima jetrene funkcije nije imao utjecaj na vidljivu razliku u količini koncentracije kalija u serumu. Čak i uz prisutnost dijabetesa i prateće terapije spironolaktonom (dva faktora koji mogu predodrediti bolesnicu za hiperkalemiju) nije zapaženo povećanje koncentracije kalija u serumu iznad gornje granice normalnoga raspona. Može se zaključiti da je drospirenon dobro toleriran u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjima jetre (Child–Pugh B).

Etničke skupine

Nema zapaženih klinički značajnih razlika u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između promatranih Japanki i pripadnica bijele rase.

- Etinilestradiol

Apsorpcija

Oralno primijenjen etinilestradiol brzo se i potpuno apsorbira. Nakon primjene 30 µg, vršna koncentracija u serumu od 100 pg/ml postiže se unutar 1-2 sata. Etinilestradiol podliježe opsežnom efektu prvog prolaska kroz jetru sa izrazitim interindividualnim razlikama. Apsolutna bioraspoloživost je otprilike 45%.

Distribucija

Etinilestradiol ima prividni volumen raspodjele 5 l/kg i veže se za proteine plazme otprilike 98%. Etinilestradiol inducira sintezu SHBG i CBG u jetri. Tijekom primjene 30 µg etinilestradiola koncentracija SHBG u plazmi raste od 70 do 350 nmol/l. Etinilestradiol prolazi u majčino mlijeko u malim količinama (0,02% doze).

Biotransformacija

Etinilestradiol se značajno metabolizira u crijevu i jetri prvim prolazom. Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, ali nastaju razni hidroksilirani i metilirani metaboliti, prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati glukuronida i sulfata. Stopa metaboličkog klirensa etinilestradiola iznosi oko 5 ml/min/kg.

In vitro, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor mehanizma enzima CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Eliminacija

Etinilestradiol se ne izlučuje nepromijenjen u značajnoj mjeri. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju mokraćom i putem žuči u omjeru 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita je oko 1 dan. Poluvrijeme eliminacije je 20 sati.

Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se tijekom druge polovice ciklusa primjene, a koncentracije etinilestradiola u serumu nakupljaju se uz faktor od oko 1,4 do 2,1.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na laboratorijskim životinjama zabilježeni učinci drospirenona i etinilestradiola su u skladu s poznatim farmakološkim djelovanjem. Posebice, ispitivanja reproduktivne toksičnosti su otkrila toksični učinak na embrij i fetus kod životinja za koji se smatra da je specifičan za vrstu. Pri primjeni većih doza drospirenona od onih prisutnih u Softine filmom obloženim tabletama, učinci na diferencijaciju spola su zabilježeni kod štakora, ali ne i kod majmuna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

škrob, prethodno geliran

povidon

karmelozanatrij, umrežena

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Opadry Yellow 03B38204:

hipromeloza

makrogol 400

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

21 (1×21) filmom obložena tableta u (PVC/Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Broj odobrenja: HR-H-925314811

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. svibnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. listopada 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.07.2021.