

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Softinelle P 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

24 svijetloružičaste filmom obložene tablete:

Svaka tableta sadrži 0,02 mg etinilestradiola i 3 mg drospirenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 43,38 mg laktoza hidrata.

4 bijele placebo filmom obložene tablete:

Tablete ne sadrže djelatne tvari.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 60 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tableta s djelatnim tvarima je svijetloružičasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, s oznakom "D2" na jednoj strani te bez oznaka na drugoj strani tablete.

Placebo tableta je bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, s oznakom "PC" 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 Softinelle P treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja Softinelle P filmom obloženih tableta u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

##### **Kako uzimati Softinelle P filmom obložene tablete**

Tablete se moraju uzimati svaki dan prema redoslijedu navedenu na pakiranju i otprilike u isto vrijeme te, ukoliko je potrebno, s nešto tekućine. Tablete se uzimaju kontinuirano. Dnevno se uzima po jedna tableta u neprekinutom nizu od 28 dana. Svako sljedeće pakiranje počinje se uzimati dan nakon što se uzela posljednja tableta iz prethodnog pakiranja. Prijelomno krvarenje obično počinje 2-3 dana nakon

početka uzimanja placebo tableta (posljednji red tableta) te može potrajati i nakon početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja.

### **Kako početi uzimati Softinelle P 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)

Preporučljivo je da žena počne uzimati Softinelle P filmom obložene tablete sljedeći dan nakon uzimanja zadnje tablete s djelatnim tvarima prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva, a najkasnije na dan nakon uobičajenog razdoblja bez primjene tableta ili primjene placebo tableta prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva. U slučaju da je prethodno korišten vaginalni prsten ili transdermalni flaster, žena treba početi uzimati Softinelle P filmom obložene tablete na dan uklanjanja prstena ili flastera, a najkasnije u vrijeme kada bi bila njihova sljedeća primjena.

- 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 tableta koje sadrže samo progestagen na Softinelle P filmom obložene tablete (s implantata ili IUS-a na dan njegova uklanjanja, s injekcije u vrijeme sljedeće injekcije), ali treba je savjetovati da u svim ovim slučajevima primijeni dodatnu metodu kontracepcije tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju  
Žena može s uporabom početi 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, ukoliko je došlo do snošaja, valja isključiti trudnoću prije početka primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili žena treba pričekati prvu menstruaciju.

Za žene koje doje, vidjeti dio 4.6.

### **Postupanje u slučaju propuštenih tableta**

Ako žena nije uzela placebo tablete iz posljednjeg (četvrtog) reda blistera, to se može zanemariti. Međutim, placebo tablete treba baciti kako bi se izbjeglo nehотиčno produžavanje razdoblja u kojem se uzima placebo.

Sljedeći se savjet odnosi samo na slučaj da se propustila uzeti **tableta s djelatnim tvarima:**

Ako korisnica kasni s uzimanjem tablete s djelatnim tvarima **manje od 24 sata**, kontracepcijska djelotvornost nije smanjena. Žena treba uzeti propuštenu tabletu čim se sjeti, a sljedeću u uobičajeno vrijeme.

Ako korisnica kasni s uzimanjem tablete s djelatnim tvarima **više od 24 sata**, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena. Postupanje u slučaju propuštenih tableta može se voditi prateći dva osnovna pravila:

1. Preporučeni period uzimanja placebo tableta je 4 dana. Uzimanje tableta nikad ne smije biti prekinuto dulje od 7 dana.
2. Tablete se moraju uzimati bez prekida tijekom 7 dana da bi se postigla primjerena supresija osovine hipotalamus - hipofiza - jajnici.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi savjetujemo:

- 1.-7. dan

Korisnica 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.

- 8.-14. dan

Korisnica 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 u prethodnih sedam dana, nema potrebe za dodatnim metodama kontracepcije. Ipak, ukoliko to nije slučaj, ili je žena propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

- 15.-24. dan

Rizik smanjene djelotvornosti je velik zbog blizine razdoblja uzimanja placebo 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. Ukoliko to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu opciju te da u sljedećih sedam dana primijeni dodatnu metodu kontracepcije.

1. Žena mora uzeti tabletu koju je propustila čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Potom nastavlja s redovitim uzimanjem djelatnih tableta dok ih sve ne potroši. Četiri placebo tablete iz zadnjeg reda pakiranja mora izostaviti i odmah nastaviti s uzimanjem djelatnih tableta iz sljedećeg blister pakiranja. Prijelomno krvarenje vjerojatno neće nastupiti prije nego što se potroše tablete s djelatnim tvarima iz tog drugog pakiranja, ali se tijekom uzimanja tih tableta može javiti oskudno ili znatnije probojno krvarenje.
2. Ženi se može savjetovati i da prekine s uzimanjem djelatnih tableta iz blistera koji trenutno koristi i da počne uzimati placebo tablete iz zadnjeg reda blistera tijekom najviše 4 dana, uključujući i dan kada je propustila uzeti tablete, te da potom nastavi s tabletama iz sljedećeg blister pakiranja.

Ako je žena propustila uzeti tablete, a u razdoblju uzimanja placebo tableta nema prijelomno krvarenje, postoji mogućnost trudnoće.

### **Savjet u slučaju gastrointestinalnih smetnji**

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

Ukoliko dođe do povraćanja tri do četiri sata nakon uzimanja tablete s djelatnim tvarima, treba uzeti novu (zamjensku) tabletu čim prije. Ako je moguće, treba uzeti novu tabletu unutar 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja. Ako je prošlo više od 24 sata, 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 Softinelle P filmom obloženih tableta preskačući razdoblje uzimanja placebo tableta iz pakiranja koje trenutno koristi. Prijelomno krvarenje se može odgoditi koliko se dugo želi dok se ne potroše tablete s djelatnim tvarima iz drugog pakiranja. Tijekom odgađanja, žena može imati probojna ili točkasta krvarenja. Redovito uzimanje Softinelle P filmom obloženih tableta ponovno započinje nakon razdoblja uzimanja placebo tableta.

Da bi promijenila dan u tjednu kada dobiva prijelomno krvarenje, ženi se može savjetovati da skрати nadolazeće razdoblje uzimanja placebo tableta za koliko dana želi. Što je razdoblje uzimanja placebo

tableta kraće, to je veća vjerojatnost izostanka prijelomnog krvarenja i pojave probojnog krvarenja tijekom primjene sljedećeg pakiranja (kao i u slučaju odgađanja prijelomnog krvarenje).

#### Način primjene

Kroz usta.

### **4.3. Kontraindikacije**

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se uzimati u slučaju bilo kojeg od niže navedenih stanja. Ukoliko se bilo koje od stanja javi prvi puta tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva, lijek treba odmah prestati uzimati.

- prisutnost rizik 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 pectoris)
  - cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. prolazni ishemijski napadaji, TIA)
  - poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna antitijela (antikardiolipinska antitijela, lupus antikoagulans).
  - 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 vrijednosti parametara 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, lijekove koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 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 Softinelle P 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 Softinelle P 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-a. Drugi lijekovi, kao što su Softinelle P 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 Softinelle P 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 kombinirani hormonski kontraceptivi 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 razviti 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 se<sup>1</sup> 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 6<sup>2</sup> žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

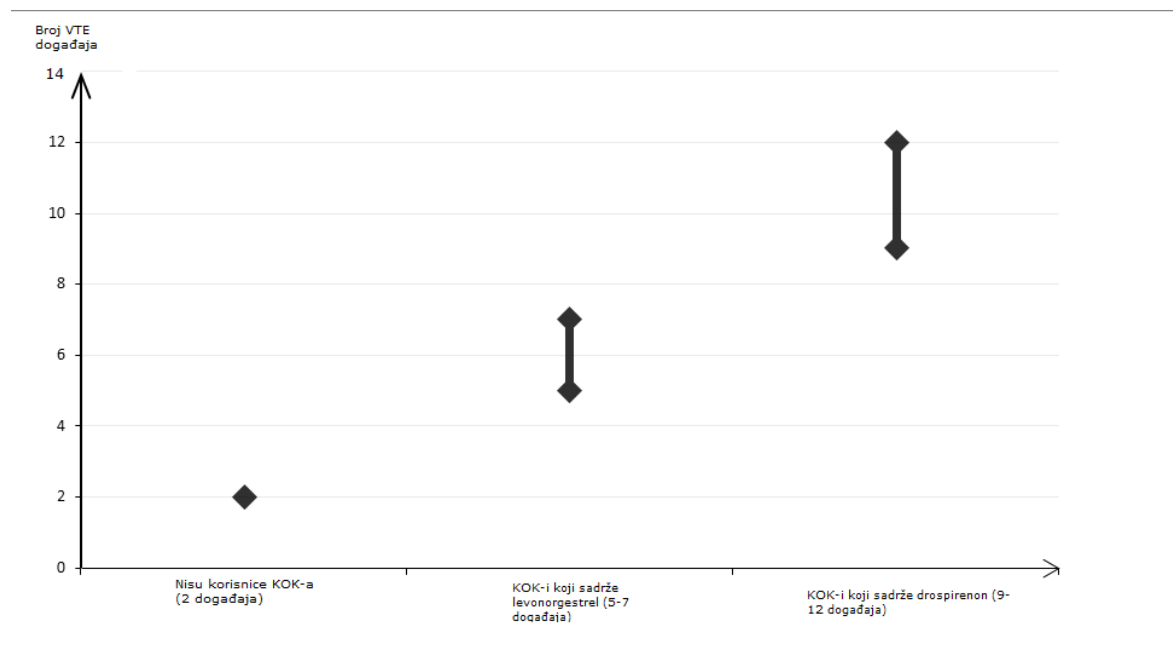
U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja.

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

<sup>1</sup> Te su incidencije procijenjene na osnovi ukupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja te su korišteni relativni rizici za razne proizvode u usporedbi s kombiniranim oralnim kontraceptivima koji sadržavaju levonorgestrel.

<sup>2</sup> 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

## Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



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).

Softinelle P 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 <sup>2</sup> )	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 kako bi se izbjegla neplanirana trudnoća.  Ako primjena Softinelle P filmom obloženih tableta nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Napomena: privremena imobilizacija, uključujući	

Čimbenik rizika	Napomena
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 specijalist prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski eritemski lupus , 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 površinskog 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 tih 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 su ispitivanja povezala primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili od cerebrovaskularnih incidenata (npr. prolazni ishemijski napadaji, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### Čimbenici rizika za razvoj ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili od cerebrovaskularnog incidenta u korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Softinelle P 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 razvoja ATE**

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine života
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 <sup>2</sup> )	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 predispoziciju, ženu je potrebno uputiti specijalistu za savjet prije donošenja odluke o uzimanju kombiniranih hormonskih kontraceptiva
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlog trenutačnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, bolest srčanih zalistaka i fibrilacija atrijske, 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 s ili bez napadaja.



Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o prolaznom ishemijskom napadaju (TIA).

Simptomi infarkta miokarda mogu uključivati:

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

- Tumori

U nekim epidemiološkim ispitivanjima zapažen je povećani 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 porast broja dijagnosticiranih karcinoma dojke 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 korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva, biološkim posljedicama kombiniranih hormonskih kontraceptiva, ili njihovom kombinacijom. Karcinom dojke koji se dijagnosticira u korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva obično je u manje uznapredovaloj fazi nego karcinomi dijagnosticirani u žena koje nikad nisu uzimale kombinirane hormonske kontraceptive.

U rijetkim slučajevima u korisnica 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 karcinoma endometrija i jajnika smanjen je tijekom primjene 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 Softinelle P filmom obloženim tabletama je antagonist aldosterona, stoga štedi kalij. U većini slučajeva se ne očekuje porast koncentracije kalija. Doduše, tijekom kliničkog ispitivanja u nekih bolesnica s blagim do umjereno teškim oštećenjem funkcije bubrega, 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 bolesnica 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 povećani rizik od nastanka pankreatitisa tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Iako je blago povišenje krvnog tlaka zabilježeno u mnogih žena 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 bolesnica 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.

Pojava ili pogoršanje sljedećih bolesti i stanja zabilježeno je i tijekom trudnoće i tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva, ali dokazi o njihovoj povezanosti s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva nisu potvrđeni: žutica i/ili pruritus povezani s kolestazom, žučni kamenci, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene KHK-a sve dok se parametri jetrene funkcije ne vrate 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 glukoze, nema dokaza o potrebi za promjenom antidijabetičke terapije u žena oboljelih od šećerne bolesti koje koriste niskodozirane kombinirane hormonske kontraceptive (koji sadrže <0,05 mg etinilestradiola). Ipak, bolesnice 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.

### **Medicinski pregled/savjetovanje**

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja primjene Softinelle P filmom obloženih tableta mora se uzeti potpuna 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 s Softinelle P 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 o lijeku i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrstu pregleda treba zasnivati na ustanovljenim smjernicama te ih prilagoditi svakoj ženi pojedinačno.

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 s djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.2.), gastrointestinalnih smetnji (vidjeti dio 4.2.) ili istodobnom 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.

Ukoliko 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 uzimanja placebo tableta. Ukoliko 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*

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. 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 Softinelle P 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, topiramet 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 nukleozidnih 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 Softinelle P filmom obloženih tableta na druge lijekove**

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 se dobrovoljno uključile u ispitivanja i koristile omeprazol, simvastatin ili midazolam kao supstrat biljeg, 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**

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Stoga, korisnice drospirenon/etinilestradiola moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepciju koja sadrži samo progesteron ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Ponovno se drospirenon/etinilestradiol može početi uzimati dva tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

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 Softinelle P 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 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 razinu aldosterona u plazmi, što je inducirano njegovom blagom antimineralokortikoidnom aktivnošću.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Softinelle P filmom obložene tablete nisu indicirane tijekom trudnoće.

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

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

Dostupni podaci o primjeni kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol/drospirenon tijekom trudnoće previše su skromni da bi se mogli donijeti zaključci o njihovom utjecaju na trudnoću, zdravlje fetusa ili nedonoščeta. Nikakvi relevantni epidemiološki podaci još nisu dostupni.

Povećan rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene Softinelle P 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 sve dok majka doji. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili drugih metabolita mogu biti izlučene u mlijeku. Ove količine mogu utjecati na dijete.

##### Plodnost

Softinelle P filmom obložene tablete indicirane su za kontracepciju. Za podatke o povratku plodnosti u normalno stanje vidjeti dio 5.1.

#### **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 opaženi učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Za ozbiljne nuspojave u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, vidjeti također dio 4.4.

Tijekom uporabe kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol/drospirenon 0,02 mg/3 mg, opisane su sljedeće nuspojave:

U sljedećoj su tablici prikazane nuspojave u skladu sa sistemsko organskom klasifikacijom MedDRA-e (MedDRA SOC). Učestalost se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja. Za opis određene reakcije, njezinih sinonima i povezanih stanja, odabran je najprimjereniji MedDRA izraz.

**Nuspojave koje se povezuju s uporabom Softinelle P kao oralnog kontraceptiva ili liječenja umjereno teških akni vulgaris prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i terminologiji MedDRA-e**

Sistemsko organska klasifikacija	Učestalost nuspojava			
	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 i <1/1000)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija Trombocitemija	
Poremećaji imunološkog sustava			Alergijske reakcije	Preosjetljivost, Pogoršanje simptoma nasljednog ili stečenog angioedema
Endokrini poremećaji			Endokrini poremećaj	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povećan apetit Anoreksija Hiperkalemija Hiponatrijemija	
Psihijatrijski poremećaji	Emocionalna nestabilnost	Depresija Nervoza	Anorgazmija Nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Parestezija Somnolencija Migrena	Vrtoglavica Tremor	
Poremećaji oka			Konjunktivitis Suhoća oka Poremećaji oka	
Srčani poremećaji			Tahikardija	
Krvožilni poremećaji		Varikoziteti vena Hipertenzija	Flebitis Krvožilni poremećaji Sinkopa Venska (VTE) ili arterijska (ATE) tromboembolija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			Epistaksa	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Bol u trbuhu Povraćanje Dispepsija Nadutost Gastritis Proljev	Povećan trbuh Poremećaji probavnog sustava Osjećaj punoće probavnog sustava	

Sistemska organska klasifikacija	Učestalost nuspojava			
	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 i <1/1000)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
			Hijatalna hernija Oralna kandidijaza Zatvor Suhoća usta	
Poremećaji jetre i žuči			Bol u području žučnog mjehura Kolecistitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne Svrbež Osip	Kloazma Ekcem Alopecija Akneiformni dermatitis Suha koža Nodozni eritem Hipertrihoza Kožni poremećaj Strije Kontaktni dermatitis Fotosenzitivni dermatitis Kožni čvorići	Multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u leđima Bol u udovima Grčevi mišića		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bol u dojkama Metroragija* Amenoreja	Vaginalna kandidijaza Bol u zdjelici Povećanje dojki Fibrocistična bolest dojki Uterino/vaginalno krvarenje* Genitalni iscjedak Valunzi Vaginitis Menstrualni poremećaj Dismenoreja Hipomenoreja Menoragija Vaginalna suhoća Sumnjiv razmaz po	Dispareunija Vulvovaginitis Postkoitalno krvarenje Prijelomno krvarenje Cista dojke Hiperplazija dojke Tumor dojke Cervikalni polip Atrofija endometrija Ovarijalna cista Povećanje maternice	

Sistemska organska klasifikacija	Učestalost nuspojava			
	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 i <1/1000)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
		Papanicolaou Smanjen libido		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija Pojačano znojenje Edem (generalizirani edem, periferni edem, edem lica)	Malaksalost	
Pretrage		Povećanje tjelesne mase	Gubitak na tjelesnoj masi	

\*nepravilno krvarenje obično nestane tijekom kontinuiranog liječenja.

### Opis odabranih nuspojava

Povišen rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, prolazne ishemijske napadaje, vensku trombozu i emboliju pluća, primijećen je u žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive, a ti su događaji detaljnije opisani u dijelu 4.4.

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

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Hipertenzija
- Tumori jetre
- Nastanak ili pogoršanje stanja za koja se ne može sa sigurnošću potvrditi da su povezana s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva: 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 blago povišena kod korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva. S obzirom da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina dodatni broj je mali u odnosu na opći rizik od karcinoma dojke. Uzročna povezanost s kombiniranim hormonskim kontraceptivima je nepoznata. Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.3. i 4.4.

### Interakcije

Probojno 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9. Predoziranje



Dosada nema kliničkih podataka o predoziranju kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol/drospirenon. Na osnovi dosadašnjeg iskustva s kombiniranim hormonskim 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 liječenje je 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: 0,41 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 0,85)  
Ukupni Pearl indeks (neuspjeh metode + neuspjeh bolesnice): 0,80 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 1,30)

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

U tricikličkom kliničkom ispitivanju inhibicije ovulacije usporedbom 2 režima uzimanja tableta od 24 dana i 21 dan, a koje sadrže 3 mg drospirenona i 0,020 mg etinilestradiola, režim uzimanja tableta od 24 dana povezan je s većom supresijom razvoja folikula. Nakon namjerno izazvanih pogrešaka u doziranju tijekom trećeg ciklusa liječenja, viši postotak žena u režimu uzimanja od 21 dan pokazao je aktivnost jajnika, uključujući i ovulaciju, u usporedbi sa ženama koje su imale režim uzimanja tableta od 24 dana. Aktivnost jajnika vratila se na predterapijsku razinu tijekom postterapijskog ciklusa u 91,8 % žena koje su uzimale tablete prema režimu od 24 dana.

Softinelle P je kombinirani hormonski kontraceptiv sa etinilestradiolom i progestagenom drospirenonom. U terapijskoj dozi, drospirenon također posjeduje antiandrogenu i blagu antimineralokortikoidnu aktivnost. Ne posjeduje estrogensku, glukokortikoidnu i antiglukokortikoidnu aktivnost. Stoga je farmakološki profil drospirenona vrlo sličan prirodnom progesteronu.

Klinička ispitivanja pokazuju kako blagi antimineralokortikoidni profil kombiniranog hormonskog kontraceptiva s etinilestradiolom i progestagenom drospirenonom rezultira blagim antimineralokortikoidnim učinkom.

Provedena su dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja kako bi se procijenila učinkovitost i sigurnost kombiniranog hormonskog kontraceptiva s etinilestradiolom i drospirenonom u žena s umjereno teškim oblikom akni vulgaris.

Nakon 6 mjeseci liječenja, u usporedbi s placebom, tablete etinilestradiol/drospirenon 0,02 mg + 3 mg su pokazale statistički značajno smanjenje od 15,6% (49,3% prema 33,7%) kod upalnih lezija, 18,5% (40,6% prema 22,1%) kod neupalnih lezija i 16,5% (44,6% prema 28,1%) kod ukupnog broja lezija. Uz to, veći postotak ispitanica, 11,8% (18,6% prema 6,8%) imale su ocjenu „čisto“ ili „gotovo čisto“ na ISGA ljestvici (ISGA - Investigator's Stated Global Assessment).

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

- Drospirenon

#### Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon brzo se i gotovo potpuno apsorbira. Maksimalna koncentracija djelatne tvari u serumu od oko 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.

#### Distribucija

Nakon oralne primjene, koncentracija drospirenona u serumu pada s poluvijekom eliminacije od 31 sat. Drospirenon se veže za serumski albumin, a ne veže se za globulin koji veže spolne hormone (SHBG) ili na globulin koji veže kortikosteroide (CBG). Samo 3-5% ukupne koncentracije lijeka 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

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. Poluvijek eliminacije metabolita iznosi otprilike 40 sati.

#### Stanje dinamičke ravnoteže

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

#### Posebne populacije

##### *Učinak oštećenja funkcije bubrega*

Razine drospirenona u stanju dinamičke ravnoteže u žena s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina CLcr = 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 (CLcr=30-50 ml/min) nego u žena s normalnom funkcijom bubrega. Primjena drospirenona 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 kliničkom ispitivanju s jednokratnom dozom lijeka oralni klirens (CL/F) bio je oko 50% manji u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem jetre u odnosu na oralni klirens u žena s normalnom funkcijom jetre. Zapaženi pad klirensa drospirenona u ispitanica s umjerenim oštećenjem jetre nije imao utjecaj na koncentraciju kalija u serumu. Čak uz dijabetes i prateću terapiju spironolaktonom (dva čimbenika koja mogu pogodovati hiperkalemiji) nije zapaženo povećanje koncentracije kalija u serumu iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Prema rezultatima ispitivanja može se zaključiti da drospirenon/etinilestradiol dobro podnose bolesnice s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B).

##### *Etničke skupine*

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

- Etinilestradiol

#### Apsorpcija

Oralno primijenjen etinilestradiol vrlo se brzo i potpuno apsorbira. Vršna koncentracija u serumu od oko 33 pg/ml postiže se u roku od 1-2 sata nakon oralne primjene jednokratne doze. Apsolutna bioraspoloživost kao rezultat predsistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaska iznosi oko 60%. Istodobno uzimanje hrane smanjilo je bioraspoloživost etinilestradiola u oko 25% ispitanica, dok se u drugih nisu opazile nikakve promjene.

#### Distribucija

Razine etinilestradiola u serumu opadaju u dvije faze; terminalnu fazu raspoloživosti karakterizira poluvrijeme od oko 24 sata. Etinilestradiol se u velikoj mjeri veže za serumski albumin (oko 98,5%), premda nespecifično, te izaziva povećanje serumske koncentracije SHBG-a i globulina koji veže kortikosteroide (CBG). Određen je vidljivi volumen distribucije od oko 5 l/kg.

#### 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 urinom i putem žuči u omjeru 4:6. Poluvijek eliminacije metabolita je oko 1 dan.

#### Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se tijekom druge polovice ciklusa primjene, a koncentracije etinilestradiola u serumu nakupljaju se uz faktor od oko 2,0 do 2,3.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima na laboratorijskim životinjama zabilježeni učinci su u skladu sa farmakološkim djelovanjem drospirenona i etinilestradiola.

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 Softinelle P filmom obloženim tabletama, učinci na diferencijaciju spola su zabilježeni kod štakora, ali ne i kod majmuna. Ispitivanja procjene rizika za okoliš (ERA) pokazala su da etinilestradiol i drospirenon imaju potencijal za predstavljanje rizika za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

<b>Djelatne filmom obložene tablete (svijetlo ružičaste):</b>	<b>Placebo filmom obložene tablete (bije):</b>
<i>Jezgra tablete</i>	
laktoza hidrat kukuruzni škrob škrob, prethodno geliran povidon karmelozanatrij, umrežena magnezijev stearat	laktoza hidrat škrob, prethodno geliran magnezijev stearat
<i>Ovojnica tablete</i>	
<u>Opadry Pink 03B34091:</u> hipromeloza	<u>Opadry White 03B28796:</u> hipromeloza

makrogol 400 titanijev dioksid (E171) željezov oksid, crveni (E172)	makrogol 400 titanijev dioksid (E171)
---	--

## **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**

28 (1 × 28) filmom obloženih tableta u (PVC/Al) blisteru.

Svaki blister sadrži 24 svijetloružičaste filmom obložene tablete s djelatnim tvarima i 4 bijele placebo filmom obložene tablete.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3.). 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-705823367

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29.05.2013.  
Datum obnove odobrenja: 24.10.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20. listopada 2022.