

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Regulon 150 µg/30 µg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje desogestrelum 150 mikrogramů a ethinylestradiolum 30 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem: obsahuje 64,3 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru 6 mm, na jedné straně vyraženo P8, na druhé straně vyraženo RG.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Kontraceptivum.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **Jak užívat přípravek Regulon**

Tablety se užívají v označeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapijejí se podle potřeby vodou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během této doby obvykle dojde ke krvácení z vysazení. Toto krvácení se obvykle objeví zhruba za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a nemusí skončit před zahájením užívání tablet z dalšího blistru.

##### **Jak zahájit užívání přípravku Regulon**

*Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)*

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

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

Žena by měla zahájit užívání přípravku Regulon nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tablety s obsahem léčivé látky) předchozího kombinovaného hormonálního kontraceptiva (CHC). Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo tablet předchozího CHC.

V případě předchozího užívání vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by žena měla zahájit užívání přípravku Regulon v den jejich odstranění, nejpozději však v den, kdy by měla být provedena další aplikace.

Pokud žena používala předchozí metodu bez přerušování a správně a pokud si je zcela jistá, že není těhotná, může ze své předchozí kontracepce přejít kterýkoli den cyklu.

Interval bez hormonů předchozí metody by nikdy neměl být delší, než je jeho doporučená délka. Všechny kontracepční metody (transdermální náplast, vaginální kroužek) nemusí být ve všech státech EU na trhu.

*Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (minipilulka - tableta obsahující jen progestogen, injekce, implantát) nebo z intrauterinního systému uvolňující progestogen (IUS)*

Z minipilulky může žena přejít na užívání přípravku Regulon kdykoli (z implantátu nebo z IUS v den jejich vyjmutí; z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použití navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

*Užívání po potratu v prvním trimestru*

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

*Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba ženě doporučit, aby po dobu prvních 7 dnů užívání tablet použila navíc bariérovou metodu kontracepce. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání tablet vyloučit těhotenství, nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

## **Postup při vynechání tablet**

Pokud se užití kterékoli tablety opozdí o méně než 12 hodin, není kontracepční ochrana snížena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si to uvědomí, a další tablety pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablet opožděno o více než 12 hodin, kontracepční ochrana může být snížena. Při dalším postupu se lze řídit následujícími dvěma základními pravidly:

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

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

### *1. týden*

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si to uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou denní dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání tablet, tím větší je riziko otěhotnění.

### *2. týden*

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si to uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety

pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

### *3. týden*

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

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si to uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání tablet z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využití předchozího blistru tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byla tableta vynechána, a následuje užívání z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tabletu a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

### **Postup v případě zvracení a závažného průjmu**

Pokud dojde k závažným gastrointestinálním potížím, může být absorpce účinných látek neúplná, a proto by se měla použít navíc další kontracepční opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, absorpce účinných látek může být neúplná, a v tom případě lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2. Nechce-li žena narušit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít tabletu(y) z jiného blistru.

### **Jak posunout nebo oddálit krvácení**

Přípravek není indikován k oddálení krvácení. Pokud je však ve výjimečných případech potřeba oddálit krvácení, musí žena pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Regulon bez intervalu bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat špinění nebo krvácení z průniku. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Regulon.

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

### *Pediatrická populace*

Účinnost a bezpečnost desogestrelu u dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální kontracepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
- žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
- známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
- velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
- vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
- arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
- cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
- známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
- vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
  - diabetes mellitus s cévními příznaky;
  - závažná hypertenze;
  - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida nebo její přítomnost v anamnéze spojená se závažnou hypertriacylglycerolemií.
- Závažné jaterní onemocnění v současnosti nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Jaterní tumory v současnosti nebo v anamnéze (benigní či maligní).
- Diagnostikované maligní nádory ovlivnitelné sexuálními steroidy nebo podezření na ně (nádory genitálních orgánů a prsů).
- Hyperplazie endometria.
- Vaginální krvácení neznámé příčiny.
- Potvrzené těhotenství nebo podezření na ně.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Regulon je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5)

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### **Upozornění**

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Regulon s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku

Regulon ukončit.

*Oběhové poruchy*

### **Riziko žilního tromboembolismu (VTE)**

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

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

Odhaduje se<sup>1</sup>, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující desogestrel se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6<sup>2</sup> případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

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

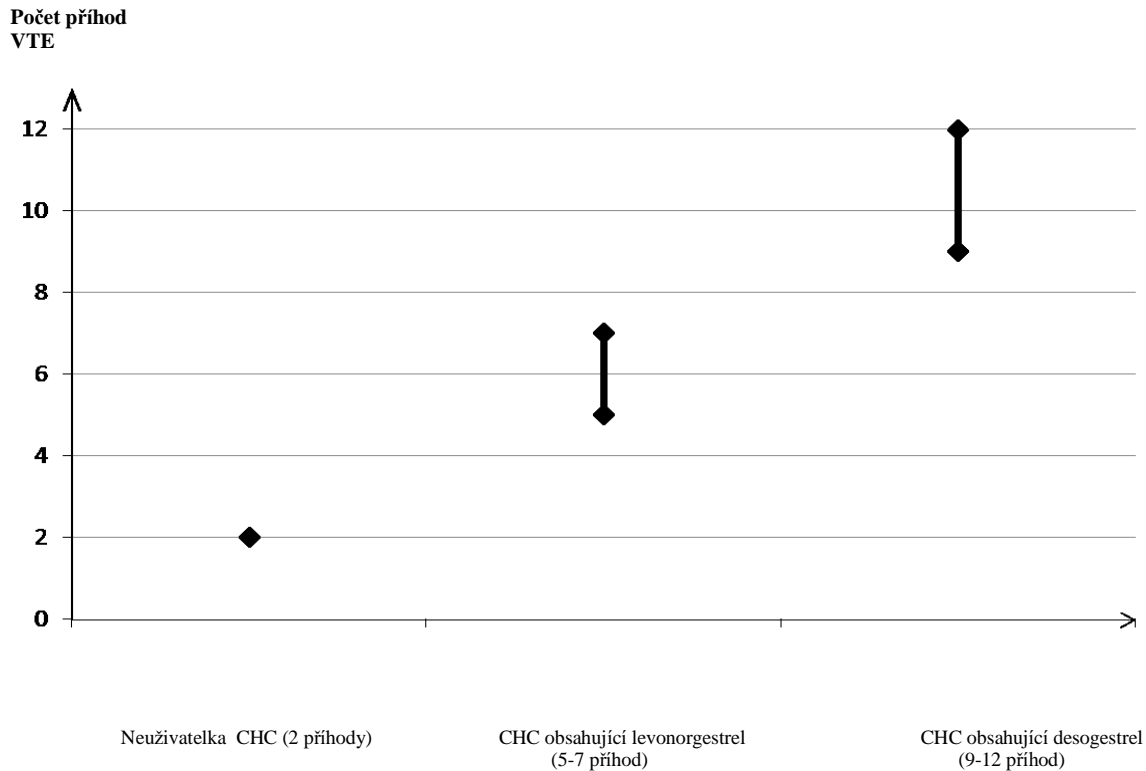
VTE může být fatální v 1-2 % případů.

---

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

<sup>2</sup> Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

## Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Extremně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelky CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

### Rizikové faktory VTE

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

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

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

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

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

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

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

### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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

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

## **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

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

### **Rizikové faktory ATE**

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

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Vyšší věk.	Zvláště nad 35 let.
Kouření.	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze.	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna.	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematodes.

### **Příznaky ATE**

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;



- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

### *Nádory*

Epidemiologické studie uvádějí, že dlouhodobé užívání perorálních kontraceptiv představuje rizikový faktor pro rozvoj rakoviny děložního čípku u žen infikovaných lidským papilloma virem (HPV). Stále však není jisté, do jaké míry je tato skutečnost ovlivněna zkreslujícími vlivy (např. rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo v používání bariérové metody kontracepce).

Meta-analýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu v průběhu užívání COC. Toto zvýšené riziko postupně mizí během 10 let od ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných případů karcinomu prsu u současných a dřívějších uživatelky COC je nízké ve srovnání s celkovým rizikem výskytu karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u žen užívajících COC může být časnější diagnóza, biologický účinek CHC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u žen užívajících tato kontraceptiva je obvykle klinicky méně pokročilý než u žen, které CHC nikdy neužívaly.

U žen užívajících CHC byly vzácně diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršního krvácení u ženy užívající CHC, je třeba vzít v diferenciální diagnóze v úvahu možnost hepatálního tumoru.

### *Ostatní stavy*

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

U žen, které trpí hypertriacylglycerolemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání CHC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících CHC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Souvislost mezi užíváním CHC a klinickou hypertenzí nebyla stanovena. Pokud se však v průběhu užívání CHC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař CHC vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze CHC opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.

V průběhu těhotenství nebo v průběhu užívání CHC bylo zaznamenáno zhoršení nebo první projev níže uvedených stavů, důkazy o jejich souvislosti s užíváním CHC však nejsou přesvědčivé: žloutenka nebo svědění související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematodes; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta

sluchu způsobená otosklerózou, angioedém (hereditární).

Přerušeni užívání CHC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušeni užívání CHC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání sexuálních steroidů.

Přestože CHC mohou mít vliv na periferní insulinovou rezistenci a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že by bylo u žen s diabetem užívajících nízkodávková CHC nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však musí být ženy s diabetem, které užívají CHC, pečlivě sledovány.

S užíváním CHC může mít souvislost Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

Občas se může vyskytnout chloasma, a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy s dispozicí ke vzniku chloasma by se měly během užívání CHC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

Při poskytování poradenství ohledně výběru kontracepční metody/kontracepčních metod, je třeba vzít v úvahu všechny výše uvedené informace.

### **Lékařské vyšetření/konzultace**

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

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

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

### **Snížení účinnosti**

Účinnost CHC může být snížena v důsledku vynechání tablet (bod 4.2), gastrointestinálních obtíží (bod 4.2) nebo současného užívání jiných léků (bod 4.5).

Při užívání přípravku Regulon by se neměly užívat bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), vzhledem k riziku snížení plasmatických koncentrací a snížení klinické účinnosti přípravku Regulon (viz bod 4.5).

### **Snížení kontroly cyklu**

Při užívání kteréhokoli CHC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává nebo se objeví až po určitém období s pravidelnými cykly, je třeba zvážit možnost nehormonální příčiny a přijmout odpovídající diagnostická opatření k vyloučení malignity nebo těhotenství. Tato opatření mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li CHC užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však CHC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo pokud nedošlo ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním CHC vyloučit těhotenství.

## **Zvýšení hladiny ALT**

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

### Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje 64,3 mg laktosy v jedné tabletě.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

### Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba užitelky přípravku Regulon před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Regulon je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

### Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Regulon

Mohou se objevit interakce s léky, které indukují mikrozomální enzymy, jmenovitě enzymy cytochromu P450 (CYP), což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a to může vést ke krvácení z průniku a /nebo k selhání kontracepce.

Postup

Indukce enzymů byla pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat přibližně 4 týdny.

#### *Krátkodobá léčba*

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou nebo jinou metodu kontracepce. Bariérovou metodu je třeba používat po celou dobu současného užívání léčivého přípravku a ještě 28 dní po jejím ukončení. Pokud současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blister COC začít užívat bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

#### *Dlouhodobá léčba*

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy je doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda kontracepce, která není ovlivňována indukcí enzymů.

V literatuře byly popsány následující interakce

*Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), např.:*

Barbituráty, fenytoin, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin a některé inhibitory HIV proteázy

(např. ritonavir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz, nevirapin) a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*).

*Látky s různým účinkem na clearance COC:*

Při současném podávání s COC mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteázy (např. nelfinavir) a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (např. nevirapin), včetně kombinací s inhibitory HCV (např. boceprevir, telaprevir), zvýšit nebo snížit plasmatické koncentrace estrogenů a progestinů, včetně etonogestrelu nebo estrogenů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto je třeba se seznámit s informací o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoli pochybností má žena léčená inhibitorem proteázy nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou metodu kontracepce.

*Látky snižující clearance přípravku Regulon (enzymovou inhibicí)*

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává nejasný. Současné užívání silných (např. ketokonazolu, itraconazolu, klarithromycinu) nebo středně silných (např. flukonazol, diltiazem, erythromycin) inhibitorů CYP3A4 silný může zvýšit plasmatickou koncentraci estrogenů nebo gestagenů, včetně etonogestrelu.

Bylo prokázáno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plasmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

**Účinky přípravku Regulon na jiné léčivé přípravky**

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu) nebo snižovat (např. lamotriginu). Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2 a vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení plasmatických koncentrací.

## **Laboratorní vyšetření**

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních vyšetření včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných), např. kortikosteroidy vážícího globulinu a frakcí lipidů/lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Užívání přípravku Regulon v těhotenství není indikováno.

Při otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Regulon je třeba jeho užívání ihned ukončit. Většina epidemiologických studií však nezaznamenala ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím CHC před otěhotněním, ani teratogenní vliv CHC nedopatřením užívaných v časném těhotenství.

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

### Kojení

Kojení může být ovlivněno CHC, která mohou snižovat množství mateřského mléka a měnit jeho složení.

Z toho důvodu se užívání CHC obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Není prokázáno, že by to mělo negativní vliv na zdraví dítěte.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebylo pozorováno žádné ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

*Popis vybraných nežádoucích účinků*

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

Další nežádoucí účinky byly hlášeny u uživatelék CHC; ty jsou podrobněji popsány v bodě 4.4.

Stejně jako u všech CHC se mohou objevit změny vaginálního krvácení, zvláště během prvních měsíců užívání. To může zahrnovat změny ve frekvenci (nepřítomnost, méně časté, více časté nebo kontinuální), intenzitě (snížená nebo zvýšená) nebo trvání.

V tabulce níže jsou uvedeny možné související nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl hlášen u žen užívajících přípravek Regulon nebo CHC<sup>1</sup>

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti; časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy		retence tekutin	
Psychiatrické poruchy	despresivní nálada, změny nálady	snížení libida	zvýšení libida
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	migréna	
Poruchy oka			nesnášenlivost kontaktních čoček
Cévní poruchy			žilní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy	nauzea, bolest břicha	zvracení, průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, kopřivka	erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest prsů, citlivost prsů	zvětšení prsů	vaginální výtok, sekrece z prsů
Vyšetření	zvýšení tělesné hmotnosti		snížení tělesné hmotnosti

<sup>1</sup> Pro popis nežádoucích účinků jsou uvedeny nejvhodnější termíny MedDRA. Synonyma a související stavy nejsou uvedeny, ale měly by být též brány v úvahu.

## Interakce

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

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

## **4.9 Předávkování**

Nejsou známy žádné případy výskytu vážných škodlivých účinků v důsledku předávkování. Mohou se vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba by měla být symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: progestogeny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA09

#### Mechanismus účinku

Kontracepční účinek COC je založen na společném působení různých faktorů. Nejdůležitějšími z nich jsou inhibice ovulace a změny v cervikální sekreci. Kromě ochrany před otěhotněním poskytují COC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz. Upozornění, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné při volbě metody kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa. V největší multicentrické studii (n= 23 258 cyklů) činí nekorigovaný Pearlův index odhadem 0,1 (95% interval spolehlivosti 0,0-0,3). Navíc pak 4,5 % žen oznámilo absenci krvácení z vysazení a 9,2 % hlásilo výskyt nepravidelného krvácení po šesti cyklech užívání.

Regulon je COC, která obsahuje ethinylestradiol a progestogen desogestrel.

Ethinylestradiol je velmi známý syntetický estrogen.

Desogestrel je syntetický progestogen, po perorálním podání má silný ovulaci inhibující účinek.

U vysokodávkových COC (50 µg ethinylestradiolu) je snížené riziko vzniku karcinomu endometria a ovarií. Nebylo zatím potvrzeno, zda se uvedené skutečnosti vztahují i na nízkodávková COC.

#### *Pediatrická populace*

Nejsou dostupné klinické údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti u dospívajících do 18 let věku.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Desogestrel*

#### Absorpce

Po perorálním podání přípravku Regulon je desogestrel rychle absorbován a přeměněn na 3-keto-desogestrel. Vrcholu sérové koncentrace je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny. Biologická dostupnost

3-keto-desogestrelu je 62-81 %.

#### Distribuce

3-keto-desogestrel je z 95,5-99 % vázán na plasmatické proteiny, zejména albumin a SHBG (globulin vázající sexuální hormony). Ethinylestradiolem navozený vzestup SHBG ovlivňuje množství vazeb na plasmatických proteinech i distribuci 3-keto-desogestrelu. V důsledku toho během užívání hladina 3-keto-desogestrelu zvolna stoupá, dokud během 3 - 13 dnů nedosáhne ustáleného stavu.

#### Biotransformace

Fáze I metabolismu desogestrelu zahrnuje cytochromem P-450 katalyzovanou hydroxylaci a následnou dehydrogenaci na C3. Aktivní metabolit 3-keto-desogestrel je následně redukován, degradační produkty jsou konjugovány se sulfáty a glukuronidy. Studie na zvířatech ukazují, že enterohepatální cirkulace nemá význam pro gestagenní účinek desogestrelu.

#### Eliminace

3-keto-desogestrel je vylučován s poločasem přibližně 31 hodin (24-38 hodin), plasmatická clearance se pohybuje v rozmezí 5,0 - 9,5 l/hodinu. Desogestrel a jeho metabolity jsou vylučovány močí a stolicí, jako volné steroidy nebo konjugáty. Poměr vylučování močí a stolicí je 1,5:1.

#### Rovnovážný stav

Za podmínek ustáleného stavu se hladina 3-keto-desogestrelu zvýší dva- až třikrát.

#### *Ethinylestradiol*

#### Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle absorbován, vrcholu sérové koncentrace je dosaženo za 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je v důsledku presystémové konjugace a efektu prvního průchodu játry přibližně 60 %. Časem lze očekávat i slabý vzestup oblasti pod křivkou a hodnot  $C_{max}$ .

#### Distribuce

Ethinylestradiol je v 98,8 % vázán na plasmatické proteiny, hlavně na albumin.

#### Biotransformace

Ethinylestradiol prochází presystémovou konjugací jak ve sliznici tenkého střeva, tak i v játrech. Hydrolyzou přímých konjugátů ethinylestradiolu vzniká za pomoci střevní flóry vlastní ethinylestradiol, který může být reabsorbován, čímž vzniká enterohepatická cirkulace. Primární dráhou pro metabolismus ethinylestradiolu je cytochromem P-450 zprostředkovaná hydroxylace, kde primárními metabolity jsou 2-OH-EE a 2-methoxy-EE. 2-OH-EE se pak dále metabolizuje na chemicky reaktivní metabolity.

#### Eliminace

Ethinylestradiol se vylučuje z plasmy s poločasem přibližně 29 hodin (26-33 hodin), plasmatická clearance kolísá v rozmezí 10-30 l/hod. Konjugáty ethinylestradiolu a jeho metabolity se vylučují močí a stolicí (v poměru 1:1).

#### Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo po 3 - 4 dnech, kdy jsou sérové hladiny o 30 - 40 % vyšší ve srovnání s jednorázovou dávkou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Studie toxicity neodhalily žádné jiné účinky kromě těch, které mohou být vysvětleny hormonálním profilem přípravku Regulon.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### **Jádro tablety**

bramborový škrob  
kyselina stearová  
tocoferol- alfa  
monohydrát laktosy  
magnesium-stearát  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
povidon 40

### **Potahová vrstva tablety**

hypromelosa  
makrogol 6000  
propylenglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PVDC/ Al blistry po 21 tabletách s označenými dny v týdnu (kalendářní blistr), kartonové pouzdro, papírová krabička, příbalová informace.

#### **Upozornění:**

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Rumunsko), je přípravek registrován pod názvem Desorelle. Tento název je uveden na blistru.

Text na blistru je v rumunském jazyce. Na blistru je nalepena etiketa s českým překladem textu.

Velikost balení: 3x21 tablet

### **6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť, Maďarsko

#### **Souběžný dovozce**

GALMED a.s., Těšínská 1349/296, Radvanice, 716 00 Ostrava, Česká republika



**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/191/99-C/PI/001/16

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 09.03.2016 / 09.03.2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

09.03.2021