

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Regisha 0,150 mg/0,02 mg tablety

Regisha 0,150 mg/0,03 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Regisha 0,150 mg/0,02 mg tablety obsahuje 0,150 mg desogestrelu a 0,02 mg ethinylestradiolu.

Jedna tableta přípravku Regisha 0,150 mg/0,03 mg tablety obsahuje 0,150 mg desogestrelu a 0,03 mg ethinylestradiolu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 58 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Regisha 0,150 mg/0,02 mg tablety

Kulaté bílé až téměř bílé nepotahované bikonvexní tablety o průměru 5 mm, na jedné straně vyraženo „141“, druhá strana bez označení.

Regisha 0,150 mg/0,03 mg tablety

Kulaté bílé až téměř bílé nepotahované bikonvexní tablety o průměru 5 mm, na jedné straně vyraženo „142“, druhá strana bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak užívat přípravek Regisha

Tablety se užívají ve vyznačeném pořadí, každý den přibližně ve stejnou dobu, podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví zhruba za 2-3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Regisha

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

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Užívání lze zahájit 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 (CHC) (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)*

Žena by měla zahájit užívání přípravku Regisha nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího COC, avšak nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo tablet předchozího COC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít užívat tablety přípravku Regisha nejlépe v den jejich odstranění a nejpozději v den, kdy mělo dojít k jejich další aplikaci.

Pokud žena používala předchozí metodu bez přerušení 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 nemá být nikdy 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, injekce, implantát) nebo nitroděložního systému uvolňujícího progestogen (IUS)*

Žena může být převedena z pilulky obsahující pouze progestogen kdykoliv (z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít 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*

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

- *Kojící ženy*

Viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablety

Pokud užijete tabletu později o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety zpožděno o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími pravidly:

- 1) Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
- 2) K dosažení odpovídající suprese hypotalamo-hypofyzo-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 chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce např. kondom. Pokud došlo

v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost těhotenství. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže k pravidelnému intervalu bez užívání to bylo, tím větší je riziko těhotenství.

- 2. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu 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 navíc 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.

- 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 z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo ke krvácení z průniku.
- Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání dalšího blistru.

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

Doporučení v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení, průjem) nemusí dojít k úplné absorpci a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3-4 hodin po užití tablety ke zvracení nebo se vyskytne závažný nebo dlouhotrvající průjem, řiďte se pokynem týkajícím se vynechání tablet tak, jak je uvedeno v bodě 4.2 (Postup při vynechání tablety). Pokud žena nechce měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

Tento přípravek není určen k oddálení krvácení. Je-li však třeba výjimečně krvácení oddálit, musí žena pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Regisha bez obvyklé přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využití druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Regisha.

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost desogestrelu u dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

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

Přítomnost, anamnéza 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)).
- Známa 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, anamnéza 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).
- Známa hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans).
- Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky.
- Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky,
 - závažná hypertenze,
 - závažná dyslipoproteinémie.
- Pankreatitida nebo její anamnéza, pokud souvisela se závažnou hypertriglyceridémií.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních nádorů (benigních nebo maligních).
- Znamé nebo suspektní malignity ovlivnitelné pohlavními hormony (např. pohlavní orgány či prsa).
- Hyperplazie endometria.
- Nediagnostikované vaginální krvácení.
- Potvrzené těhotenství nebo podezření na něj.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Regisha s ženou prodiskutována. V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda má užívání přípravku Regisha ukončit.

Cirkulační 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 Regisha, mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskuzi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Regisha, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání přípravku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

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

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

V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v poporodním období.

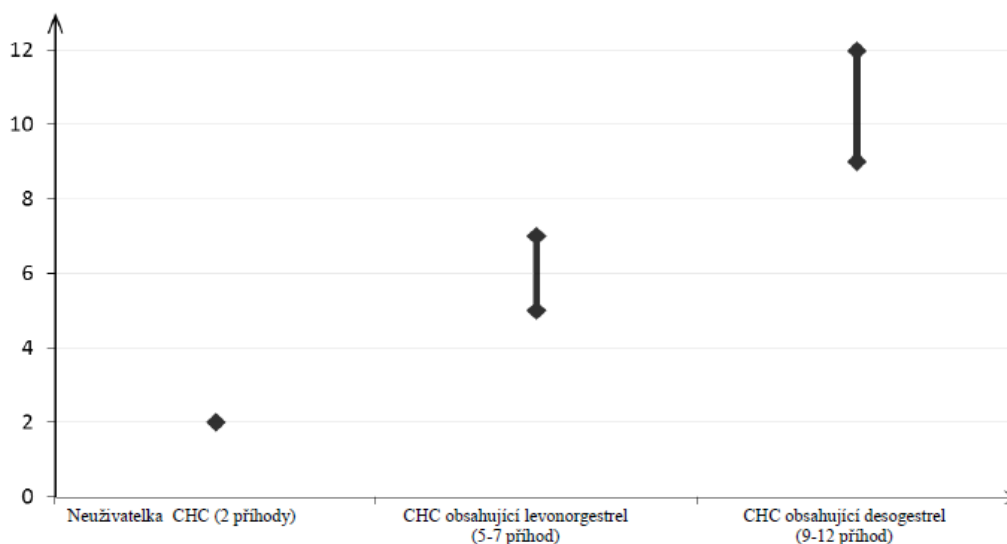
VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

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

Graf 1 Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok

Počet příhod
VTE



Extrémně 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 1).

Přípravek Regisha 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 má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 1 Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (Index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se riziko významně zvyšuje. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky/používání náplasti/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud nebyl přípravek Regisha předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku)	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o užívání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let.

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má 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 pociťována pouze vstojе nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin. Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka 2). Přípravek Regisha 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 má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 2 Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let.
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce užívat 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 ²)	Při zvýšeném BMI se riziko významně zvyšuje. 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 užívání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematodes.

Příznaky ATE

V případě příznaků 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

- V některých epidemiologických studiích se zjistilo, že dlouhodobé užívání (po dobu více než 5 let) kombinovaných perorálních kontraceptiv vedlo ke zvýšenému výskytu rakoviny děložního hrdla způsobené humánním papilomavirem (HPV). Zatím ale nebylo dostatečně objasněno, do jaké míry může být tento nález ovlivněn sexuálním chováním (např. rozdíly v počtu sexuálních partnerů a používáním bariérové metody kontracepce).
- Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že je karcinom prsu vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelék COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelék bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.
- Ve vzácných případech byly u uživatelék COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbršíšku, zvětšení jater, nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Ostatní stavy

- U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají tato onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinované perorální antikoncepce (COC) zvýšené riziko pankreatitidy.
- Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněné okamžité ukončení užívání COC. Nebyl prokázán systematický vztah mezi užíváním COC a klinickou hypertenzí. Pokud však během užívání COC u preexistující hypertenze nereagují konstantně zvýšené hodnoty krevního tlaku, nebo dojde k signifikantnímu zvýšení krevního tlaku, který nereaguje na antihypertenzní terapii, je třeba přerušit užívání kombinované kontracepce a léčit hypertenzi. Pokud je dosaženo normálních hodnot krevního tlaku, je na zvážení lékaře další užívání COC.
- V průběhu těhotenství nebo v průběhu užívání COC bylo zaznamenáno zhoršení nebo první projev níže uvedených stavů, důkazy o jejich souvislosti s užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv však nejsou přesvědčivé: žloutenka nebo svědění související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné při akutních nebo chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám.
- Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritus spojený s cholestázou, které se dříve objevily v těhotenství nebo během předchozího užívání pohlavních steroidů.

- Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že by bylo u žen s diabetem užívajících COC (s obsahem ethinylestradiolu < 0,05 mg) nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však musí být ženy s diabetem, které užívají COC, pečlivě sledovány.
- S užíváním CHC byly spojeny Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.
- Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma během těhotenství. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.
- 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.
- Přípravek Regisha obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Všechny tyto okolnosti musí být vzaty v úvahu při výběru antikoncepční metody.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením nebo znovuzahájením užívání přípravku Regisha 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 zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Regisha v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena má být také informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatelky 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 kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2), v případech gastrointestinálních poruch (bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (bod 4.5). Rostlinné léčivé přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nemají být spolu s přípravkem Regisha užívány, a to z důvodu rizika snížených plazmatických koncentrací a snížení klinického účinku přípravku Regisha (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání kteréhokoliv kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Z tohoto důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Postup může zahrnovat také i kyretáž.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Informace o současně předepsaných léčivých přípravcích mají být konzultovány k identifikaci případných interakcí.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Regisha

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

Postup

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

Krátkodobá léčba

Ženy léčené enzymy indukujícími léky, mají přechodně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak má užívání tablet z dalšího blistru COC začít ihned po přechodím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Ženám na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími enzymy se doporučuje používat jinou spolehlivou nehormonální kontracepční metodu.

V literatuře byly popsány následující interakce:

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinky COC enzymovou indukcí), např.:

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

Látky s variabilními účinky na clearance COC

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

Proto mají být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, navíc používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Klinický význam potencionálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

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

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 mg/den až 120 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Regisha na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu), nebo snižovat (např. lamotriginu).

Klinická data ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance CYP1A2 substrátů, což vede k slabému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) nárůstu jejich plazmatických koncentrací.

Farmakodynamické interakce

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

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

Laboratorní vyšetření

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Regisha není indikován k užívání během těhotenství. Pokud v průběhu užívání dojde k otěhotnění, musí být další užívání přípravku Regisha ukončeno. Avšak rozsáhlé epidemiologické studie nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

Při znovuzahájení užívání přípravku Regisha je třeba brát v úvahu zvýšené riziko VTE během poporodního období (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snížit množství a složení mateřského mléka. Z tohoto důvodu se užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka a jejich množství může ovlivnit dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U uživatelek kombinovaných perorálních kontraceptiv nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit 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 uživatelek kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC); ty jsou podrobněji popsány v bodě 4.4.

Jako u všech kombinovaných perorálních kontraceptiv se můžou objevit změny ve vaginálním krvácení, a to zejména v prvních měsících užívání. Tyto změny mohou zahrnovat změny ve frekvenci krvácení (chybějící krvácení, menší, častější nebo průběžné krvácení), v intenzitě krvácení (snížené nebo zvýšené) nebo v délce krvácení.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky, které byly zaznamenány u uživatelů přípravku Regisha, nebo obecně u uživatelů kombinovaných perorálních kontraceptiv³. Nežádoucí účinky jsou rozdělené do skupin dle MedDRA terminologie spolu s frekvencemi jejich výskytu: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita
	Není známo	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Retence tekutin
Psychiatrické poruchy	Časté	Depresivní nálada, poruchy nálady
	Méně časté	Snížení libida
	Vzácné	Zvýšení libida
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Migréna
Poruchy oka	Vzácné	Intolerance kontaktních čoček
Cévní poruchy	Vzácné	Žilní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, bolesti břicha
	Méně časté	Zvracení, průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka, kopřivka
	Vzácné	Erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Bolest a napětí v prsou
	Méně časté	Zvětšení prsou
	Vzácné	Vaginální výtok, sekrece z prsou
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	Vzácné	Snížení tělesné hmotnosti

³Jsou uvedeny nejvhodnější termíny MedDRA (verze 11.0) pro popis nežádoucích účinků. Synonyma a související okolnosti nejsou uvedeny, ale mají být též brány v úvahu.

Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce (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 žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Na základě běžných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy, se mohou objevit tyto příznaky: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestiny a estrogeny – fixní kombinace
ATC kód: G03AA09

Přípravek Regisha je kombinovaná perorální kontracepce, která obsahuje ethinylestradiol a progestogen desogestrel. Ethinylestradiol je známý syntetický estrogen. Desogestrel je syntetický progestogen. Po perorálním podání má silný ovulaci inhibující účinek.

Kontrapeční účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je založen na spolupůsobení různých faktorů, nejdůležitější z nich je však inhibice ovulace a změny v cervikální sekreci. Kromě ochrany proti otěhotnění poskytují COC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz body 4.4 a 4.8) mohou být užitečné v rozhodování, zda zvolit tuto metodu kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa.

S užíváním vysokodávkových hormonálních perorálních kontraceptiv (0,05 mg ethinylestradiolu) je sníženo riziko vzniku fibrocystického onemocnění prsu, ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, mimoděložního těhotenství a endometriálního a ovariálního karcinomu. Nebylo zatím potvrzeno, zda se uvedené skutečnosti vztahují i na nízkodávková kombinovaná perorální kontraceptiva.

Pediatrická populace

Nejsou dostupná žádná klinická data ohledně účinnosti a bezpečnosti u dospívajících pod 18 let věku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Desogestrel

Absorpce

Po perorálním podání je desogestrel rychle a úplně absorbován a přeměněn na etonogestrel. Maximální sérové koncentrace je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny. Biologická dostupnost je 62-81 %.

Distribuce

Etonogestrel se váže na sérový albumin a na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG – sex hormone binding globulin). Pouze 2-4 % z celkové koncentrace léku v séru je přítomno ve formě volného steroidu, 40-70 % je specificky vázáno na SHBG. Zvýšení hladiny SHBG indukované ethinylestradiolem ovlivňuje distribuci mezi sérové proteiny a výsledkem je pak zvýšení frakce vázané na SHBG a snížení frakce vázané na albumin. Zdánlivý distribuční objem desogestrelu je 1,5 l/kg.

Biotransformace

Etonogestrel je plně metabolizován známou cestou steroidního metabolismu. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 2 ml/min/kg. Se současně podávaným ethinylestradiolem nebyly zjištěny žádné interakce.

Eliminace

K poklesu sérové hladiny etonogestrelu dochází ve dvou fázích. Konečná fáze dispozice se vyznačuje poločasem přibližně 30 hodin. Desogestrel a jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 6 : 4.

Rovnovážný stav

Farmakokinetika etonogestrelu je ovlivněna hladinami SHBG, které jsou ethinylestradiolem trojnásobně zvýšeny. Při každodenním užívání se zvýší sérové hladiny látky dvojnásobně až trojnásobně, přičemž rovnovážného stavu dosáhne ve druhé polovině léčebného cyklu.

Ethinylestradiol

Absorbce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a úplně absorbován. Maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1-2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je v důsledku presynaptické koagulace a efektu prvního průchodu játry přibližně 60 %.

Distribuce

Ethinylestradiol je ve velké míře, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Zdánlivý distribuční objem je asi 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci ve sliznici tenkého střeva a v játrech.

Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, ale vzniká i široké spektrum hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jak ve formě volných metabolitů, tak ve formě konjugátů s glukuronidy a sulfátem. Rychlost metabolické clearance je asi 5 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, stejně jako inhibitorem založeným na mechanismu působení CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

K poklesu sérové hladiny ethinylestradiolu dochází ve dvou dispozičních fázích, konečná fáze dispozice je charakterizována poločasem přibližně 24 hodin. Léčivo se nevylučuje v nezměněné podobě, metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas vylučování metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu koncentrací je dosaženo po 3–4 dnech, kdy jsou sérové hladiny o 30–40 % vyšší ve srovnání s jednorázovým podáním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nevykazují žádné zvláštní riziko pro člověka, pokud se kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) užívají podle doporučení. Tyto údaje jsou založeny na konvenčních studiích toxicity při opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity. Je však třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst některých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vitamin E

Bramborový škrob

Povidon (E1201) K30
Kyselina stearová (E570)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Laktóza

6.2 Inkompabilitity

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý průhledný PVC/PVDC/Al kalendářní blistr s 21 tabletami v obalu obsahujícím 1× 21, 3× 21 nebo 6× 21 tablet. Každý blistr je balen v třívrstevném pouzdru.

Průhledný PVC/PVDC/Al kalendářní blistr s 21 tabletami v obalu obsahujícím 1× 21, 3× 21 nebo 6× 21 tablet. Každý blistr je balen v třívrstevném pouzdru spolu s 2 g molekulárního síta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro 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

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Regisha 0,150 mg/0,02 mg: 17/664/12-C

Regisha 0,150 mg/0,03 mg: 17/665/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 12. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 11. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2024