

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REGULON, 0,03 mg + 0,15 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mikrogramów etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) i 150 mikrogramów dezogestrelu (*Desogestrelum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 67,660 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe okrągłe tabletki, obustronnie wypukłe, z wytłoczonymi napisami: "RG" na jednej stronie i "P8" na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja hormonalna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Regulon powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Regulon, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Sposób przyjmowania produktu leczniczego Regulon

Tabletki muszą być przyjmowane w kolejności wskazanej na opakowaniu, każdego dnia mniej więcej o tej samej porze. Przez kolejne 21 dni należy przyjmować 1 tabletkę na dobę. Kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7 dniach przerwy w przyjmowaniu tabletek, w czasie której wystąpi krwawienie z odstawienia. To krwawienie zwykle rozpoczyna się w 2. - 3. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki i może trwać mimo rozpoczęcia kolejnego opakowania.

##### Rozpoczęcie pierwszego opakowania produktu leczniczego Regulon

*W przypadku, gdy nie stosowano hormonalnych produktów antykoncepcyjnych w poprzednim miesiącu*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu miesiączki). Dozwolone jest rozpoczęcie przyjmowania tabletek między 2. a 5. dniem, ale wtedy

należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek w pierwszym cyklu.

*Zmiana z innego złożonego produktu antykoncepcyjnego (tabletki, system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny)*

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Regulon następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z substancją czynną poprzedniego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, najpóźniej w pierwszym dniu po przerwie w stosowaniu poprzedniego produktu leczniczego lub po przyjęciu ostatniej tabletki placebo. Nie jest wymagane stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Jeśli pacjentka poprzednio stosowała system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, to powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Regulon w dniu usunięcia systemu, najpóźniej w dniu następnego jego zastosowania. Nie jest wymagane stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Jeśli kobieta stosowała wcześniejszą metodę zgodnie z zaleceniami oraz jeśli jest pewna, że nie jest w ciąży, to może w dowolnym dniu cyklu zaprzestać przyjmowania złożonego środka hormonalnego i przejść na inny środek. Przerwa w przyjmowaniu hormonów w poprzedniej metodzie nigdy nie powinna trwać dłużej, niż jest to zalecane.

Nie wszystkie środki antykoncepcyjne (system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny) muszą znajdować się w obrocie we wszystkich krajach Unii Europejskiej.

*Zmiana z produktów antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen (minitabletki, iniekcje, implanty, system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen)*

Kobieta może przerwać stosowanie minitabletki w dowolnym dniu (dla implantu lub systemu – w dniu jego usunięcia, dla iniekcji – w dniu, w którym powinna być podana kolejna iniekcja) i następnego dnia rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu leczniczego Regulon. We wszystkich tych przypadkach należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcyjną (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni stosowania.

*Po poronieniu w pierwszym trymestrze*

Należy niezwłocznie rozpocząć stosowanie tabletek. Nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

*Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze*

Kobiety karmiące piersią – patrz punkt 4.6.

Należy rozpocząć stosowanie tabletek między 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jednak, jeśli kobieta odbyła już stosunek to przed rozpoczęciem stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy wykluczyć ciążę lub poczekać na wystąpienie pierwszej miesiączki.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli przyjęcie tabletki jest opóźnione **o mniej niż 12 godzin**, to ochrona antykoncepcyjna jest zachowana. Należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę, a kolejne tabletki przyjmować jak zazwyczaj.

Jeśli przyjęcie tabletki jest opóźnione **o więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona.

W przypadku pominiętych tabletek należy przyjąć następujące dwie podstawowe zasady:

1. Przerwa w ciągłym stosowaniu tabletek nigdy nie powinna być dłuższa niż 7 dni.
2. Należy przyjmować tabletki nieprzerwanie przez 7 dni, aby wystąpiło odpowiednie zahamowanie osi wydzielania wewnętrznego podwzgórze-przysadka mózgowa-jajniki.

Postępowanie w przypadku, gdy pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletki:

#### **W pierwszym tygodniu stosowania**

Kobieta powinna jak najszybciej przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeśli oznacza to przyjęcie 2 tabletek jednocześnie. Potem powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze dnia. Przez kolejne 7 dni należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji np. prezerwatywę. Jeśli w tygodniu poprzedzającym dzień, w którym tabletki zostały zapomniane doszło do współżycia płciowego, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek zostało zapomnianych i im bliżej było do przerwy w stosowaniu tabletek tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

#### **W drugim tygodniu stosowania**

Kobieta powinna jak najszybciej przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeśli oznacza to przyjęcie 2 tabletek jednocześnie. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze dnia. Jeżeli pacjentka przyjmowała tabletki prawidłowo przez 7 dni poprzedzających dzień, w którym tabletki zostały zapomniane, nie ma potrzeby stosowania dodatkowej metody antykoncepcyjnej. Jednak, jeśli tak nie było lub jeśli kobieta zapomniała przyjąć więcej niż 1 tabletkę, powinna zastosować dodatkową metodę antykoncepcji przez kolejne 7 dni.

#### **W trzecim tygodniu stosowania**

Ryzyko zmniejszenia ochrony antykoncepcyjnej gwałtownie zwiększa się ze względu na zbliżający się okres przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak można temu zapobiec poprzez odpowiednie dostosowanie sposobu przyjmowania tabletek. Tak więc nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych, jeśli przestrzega się jednej z dwóch poniżej podanych alternatywnych zasad postępowania pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających dzień, w którym została zapomniana tabletki. W przeciwnym razie kobiecie należy doradzić, aby zastosowała się do pierwszej z wymienionych dwóch alternatywnych zasad i stosowała równocześnie dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.

1. Kobieta powinna jak najszybciej przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeśli oznacza to przyjęcie 2 tabletek jednocześnie. Potem powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze dnia. Kolejne opakowanie powinna rozpocząć bezpośrednio po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnego opakowania, czyli bez przerwy w przyjmowaniu tabletek między kolejnymi opakowaniami. Krwawienie z odstawienia może wystąpić dopiero po zakończeniu przyjmowania tabletek z drugiego opakowania, jednak może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie śródcykliczne w czasie przyjmowania tabletek.
2. Kobieta może zaprzestać przyjmowania tabletek z dotychczas stosowanego opakowania. W tym przypadku przez okres do 7 dni powinna zrobić przerwę w przyjmowaniu tabletek, włączając w to dni, kiedy zapomniała przyjąć tabletki, a po tym czasie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

W przypadku, kiedy kobieta zapomniała przyjąć tabletki i nie wystąpiło krwawienie z odstawienia w pierwszej przerwie w przyjmowaniu tabletek, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę.

#### Postępowanie w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie mogło ulec opóźnieniu, należy wtedy stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

Jeśli wymioty wystąpią w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki, wchłanianie mogło ulec opóźnieniu. Jest to sytuacja podobna do pominięcia tabletki, dlatego należy postąpić jak w

przypadku jej pominięcia (patrz wyżej). Jeśli pacjentka nie chce zmieniać swojego zwykłego sposobu przyjmowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową tabletkę produktu leczniczego Regulon z innego opakowania.

#### Postępowanie w przypadku zamiaru zmiany dnia rozpoczęcia lub opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia

Produkt leczniczy Regulon nie jest zalecany do opóźniania dnia rozpoczęcia krwawienia. Jednakże, jeśli w wyjątkowych sytuacjach, zachodzi potrzeba opóźnienia dnia wystąpienia krwawienia z odstawienia, kobieta powinna kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Regulon z kolejnego opakowania, bez przerwy w stosowaniu tabletek. Przyjmowanie tabletek można kontynuować, aż do skończenia drugiego opakowania. Podczas stosowania tabletek z drugiego opakowania może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie. Aby powrócić do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Regulon należy zrobić 7 dniową przerwę w stosowaniu tabletek przed rozpoczęciem nowego opakowania.

W celu przesunięcia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż zwykle, należy doradzić kobiecie, aby skróciła najbliższą przerwę w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótszy będzie okres przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe będzie ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia oraz, że wystąpi krwawienie śródcykliczne lub plamienie w czasie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania wystąpienia krwawienia z odstawienia).

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Regulon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie były dotychczas badane. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Podanie doustne

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeśli taki stan wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, należy natychmiast przerwać ich stosowanie.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
  - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
  - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
  - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
  - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)

- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
- Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA).
- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
  - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
  - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
  - ciężka dyslipoproteinemia.
- Zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości związane z ciężką hipertrójglicydemią.
- Choroby wątroby występujące obecnie lub w wywiadzie, jeśli nie doszło do normalizacji biochemicznych parametrów czynności wątroby.
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu narządów rodnych lub piersi zależnych od hormonów płciowych.
- Rozrost endometrium.
- Krwawienie z pochwy o nieznanym etiologii.
- Ciąża lub jej podejrzenie.

Produkt leczniczy Regulon jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Regulon.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Regulon.

##### 1. Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

##### **Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)**

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Regulon może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) związane z produktem leczniczym Regulon, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją również pewne dowody, świadczące, że ryzyko jest zwiększone, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

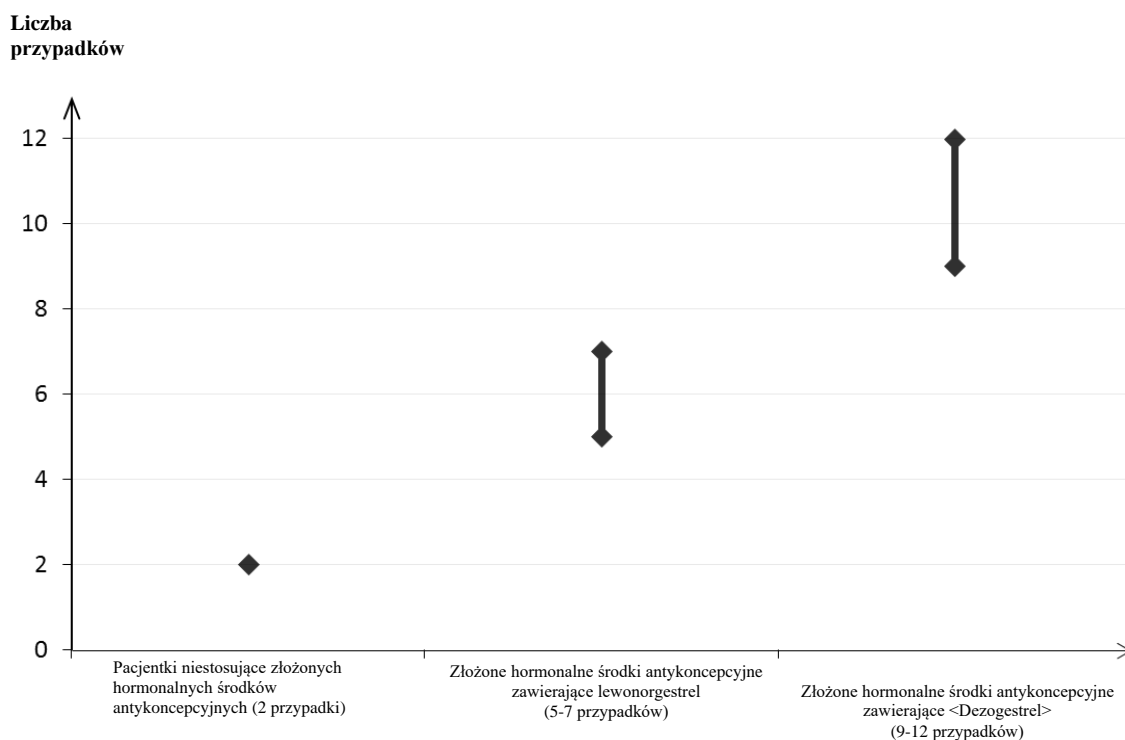
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6<sup>2</sup> kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

### Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

### Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE)

<sup>1</sup> Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

<sup>2</sup> Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Regulon jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów, tabletek, systemu dopochwowego, na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Regulon nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek.	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

## **Objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane, jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

## **Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

## **Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)**

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Regulon jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek.	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie.	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat,



	które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze.	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena.	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń.	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

### **Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

## 2. Nowotwory

W badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa np. zachowanie seksualne oraz mnogość partnerów seksualnych czy stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji.

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone ryzyko raka piersi (RR=1,24). To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet poniżej 40. roku życia, ryzyko raka piersi u kobiet obecnie lub w przeszłości stosujących tabletki antykoncepcyjne jest małe w porównaniu do ryzyka wystąpienia raka piersi w ciągu ich całego życia. Badania te nie dostarczają dowodów na związek przyczynowo-skutkowy. Obserwowane zwiększone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznaniem raka piersi u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznym oddziaływaniem tabletek antykoncepcyjnych lub połączeniem obu tych przyczyn. Zdiagnozowane przypadki raka piersi u osób stosujących tabletki antykoncepcyjne zazwyczaj są klinicznie mniej zaawansowane w porównaniu do raka piersi zdiagnozowanego u osób ich niestosujących.

U osób stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej, nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w kilku przypadkach prowadziły do groźnych dla życia krwawień do jamy brzusznej. Jeśli u kobiet stosujących tabletki złożone hormonalne środki antykoncepcyjne pojawi się silny ból w nadbrzuszu, hepatomegalia lub jeśli wystąpi krwawienie do jamy brzusznej, to w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

### 3. *Inne uwarunkowania*

Egzogenne estrogeny mogą wywolywać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

U kobiet z hipertrójglicydemią lub z dziedzicznym obciążeniem tą chorobą, występuje zwiększone ryzyko zapalenia trzustki, jeśli stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczne zwiększenie ciśnienia krwi, które rzadko miało znaczenie klinicznie. Nie ustalono czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a istotnym klinicznie nadciśnieniem tętniczym. Jeśli w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych rozwinię się nadciśnienie w stopniu istotnym klinicznie, wskazane jest przerwanie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Po przywróceniu wartości ciśnienia krwi do wartości prawidłowych, ponownie można rozpocząć stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych następujących stanów chorobowych, chociaż związek ich występowania ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: żółtaczką i (lub) świąd skóry z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu spowodowana otosklerozą.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wywołać konieczność przerwania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do czasu, kiedy próby czynnościowe wątroby nie powrócą do normy. Ponowne wystąpienie żółtaczki zastoinowej, która poprzednio wystąpiła we wczesnej ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych, wymaga przerwania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność i tolerancję glukozy, nie ma potrzeby zmiany sposobu leczenia u kobiet chorujących na cukrzycę i stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Jednak kobiety chorujące na cukrzycę muszą być dokładnie kontrolowane w czasie stosowania złożonych hormonalnych środków

antykonceptyjnych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego są związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Czasami może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do ostudy w czasie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub ultrafioletowe.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

#### Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Regulon należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Regulon w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie treści ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

#### Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna

Skuteczność złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, zmniejszających stężenie etynyloestradolu i (lub) etonogestrelu, czynnego metabolitu dezogestrelu w osoczu (patrz punkt 4.5).

W czasie przyjmowania produktu leczniczego Regulon nie należy stosować produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu leczniczego Regulon w osoczu i zmniejszenie skuteczności klinicznej (patrz punkt 4.5).

#### Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, szczególnie podczas pierwszych miesięcy, mogą występować nieregularne krwawienia (plamienie, krwawienie śródcykliczne). Ocena tych nieregularnych krwawień jest możliwa dopiero po okresie adaptacji trwającym około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia nadal utrzymują się lub pojawiają się po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i zastosować odpowiednie metody diagnostyczne (łącznie z łyżeczkowaniem jamy macicy, jeśli to konieczne), aby wykluczyć nowotwory lub ciążę.

U niektórych kobiet w czasie pierwszej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeśli złożone hormonalne środki antykoncepcyjne były przyjmowane zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, aby kobieta była w ciąży. Jeśli złożone hormonalne środki antykoncepcyjne nie były przyjmowane zgodnie z zaleceniami w okresie

poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, to przed rozpoczęciem następnego opakowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy wykluczyć ciążę.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę.

Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Wybierając metodę(y) antykoncepcji należy rozważyć wszystkie powyższe informacje.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych produktów leczniczych należy się zapoznać ze odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Regulon

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, **zwłaszcza izoenzymy cytochromu P450 (CYP)**. Może to powodować zwiększenie klirensu hormonów płciowych, co z kolei może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej.

#### Postępowanie

Indukcja enzymatyczna może wystąpić zaledwie po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zakończeniu leczenia, indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

#### *Leczenie krótkotrwałe*

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia innym produktem leczniczym oraz przez 28 dni po jego odstawieniu.

Jeżeli leczenie będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania, następne opakowanie należy rozpocząć bez zwykłej przerwy, w czasie której nie przyjmuje się tabletek.

#### *Leczenie długotrwałe*

Kobietom długotrwałe stosującym substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innych skutecznych niehormonalnych metod antykoncepcyjnych, na które nie mają wpływu produkty lecznicze indukujące enzymy.

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

*Substancje, które zwiększają klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez indukcję enzymatyczną), np.:* fenytoina, fenobarbital, prymidon, bozentan, karbamazepina, ryfampicyna, niektóre inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, newirapina) oraz prawdopodobnie także oksykarmazepina, topiramata, ryfabutyna, felbamat, gryzeofulwina, a także produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

*Produkty lecznicze, które wykazują zmienne działanie na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:*

Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele

skojarzeń inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawir) oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (np. newirapina) i (lub) skojarzeń z produktami leczniczymi wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. boceprewir, telaprewir), może zwiększać lub zmniejszać stężenie progestagenów, w tym etonogestrelu lub estrogenów w osoczu. Skutki wyżej opisanych zmian mogą być w niektórych przypadkach istotne klinicznie.

Dlatego też należy omówić informacje zawarte w charakterystykach jednocześnie podawanych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji oraz związanych z nimi zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorem proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy powinny stosować również dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

#### *Substancje zmniejszające klirens produktu leczniczego Regulon (inhibitory enzymów)*

Kliniczne znaczenie potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznanne.

Jednoczesne podawanie silnych (np. ketokonazol, itraconazol, klarytromycyna) lub umiarkowanych (np. flukonazol, diltiazem, erytromycyna) inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progesteronu, w tym etonogestrelu w osoczu.

Wykazano, że dawki etorykoksylu wynoszące od 60 do 120 mg/dobę powodują odpowiednio 1,4- do 1,6-krotne zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu krwi w przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

#### Wpływ produktu leczniczego Regulon na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe, mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

#### Lewotyroksyna

Leczenie estrogenami może prowadzić do zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny i zwiększenia stężenia TSH u kobiet z niedoczynnością tarczycy stosujących lewotyroksynę. Leczenie skojarzone można stosować po dostosowaniu dawkowania.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3). Dlatego kobiety przyjmujące produkt leczniczy Regulon muszą zastosować alternatywną metodę antykoncepcyjną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń przeciwwirusowych. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Regulon można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń przeciwwirusowych.

#### Badania laboratoryjne

Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych może mieć wpływ na wyniki pewnych badań laboratoryjnych, między innymi parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy, nerek; na stężenie białek osocza, m. in. białek transportowych, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy

oraz frakcji lipidowej i lipoproteinowej, na parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany te zwykle pozostają w zakresie norm laboratoryjnych.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Regulon jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Regulon wystąpi ciąża należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Regulon. Jednakże większość badań epidemiologicznych nie wykazuje ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych we wczesnej ciąży.

Podjęwając decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Regulon należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### Karmienie piersią

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą zmniejszać ilość mleka u kobiet karmiących oraz zmieniać jego skład. W związku z tym, złożone hormonalne środki antykoncepcyjne nie powinny być zalecane w okresie karmienia piersią. Małe ilości hormonów płciowych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka, jednak nie stwierdzono ich niepożądanego wpływu na zdrowie dziecka.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Tak jak w przypadku wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych możliwa jest zmiana cyklu krwawień z dróg rodnych, zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Mogą pojawić się zmiany częstości krwawień (brak krwawienia, rzadsze, częstsze lub ciągłe krwawienia), ich nasilenia (bardziej obfite lub skąpe) albo czasu trwania.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych<sup>1</sup>.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczyńioruchowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zatrzymywanie płynów w organizmie		
Zaburzenia	Nastrój	Zmniejszenie	Powiększenie popędu	

<b>psychiczne</b>	depresyjny Zmiany nastroju	popędu seksualnego	seksualnego	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bóle głowy	Migrena		
<b>Zaburzenia oka</b>			Nietolerancja szkielek kontaktowych	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			Żyłna choroba zakrzepowo- zatorowa, Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności Ból brzucha	Wymioty Biegunka		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka Pokrzywka	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy	
<b>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</b>	Ból piersi Tkliwość piersi	Powiększenie piersi	Wydzielina z pochwy Wydzielina z piersi	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększenie masy ciała		Zmniejszenie masy ciała	

<sup>1</sup>wyszczególniono większość terminów MedDRA do opisu działań niepożądanych.

Nie wymieniono synonimów oraz pokrewnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu Regulon, ale powinny one także być brane pod uwagę.

#### *Interakcje*

Interakcje innych produktów leczniczych (induktorów enzymów) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Inne działania niepożądane zgłaszane przez kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne: opisane szczegółowo w punkcie 4.4.

U kobiet przyjmujących doustne złożone środki antykoncepcyjne obserwowano liczne działania niepożądane, które szczegółowo przedstawiono w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Należą do nich: nadciśnienie tętnicze, nowotwory hormonozależne (np. nowotwory wątroby, rak piersi), ostuda, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką związaną z zastojem żółci, utrata słuchu spowodowana otosklerozą, rak szyjki macicy, hipertriglicerydemia, (dziedziczny i nabyty) obrzęk naczynioruchowy.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Po przedawkowaniu nie opisywano poważnych, groźnych działań niepożądanych. Działania, jakie mogą się pojawić w związku z przedawkowaniem to: nudności, wymioty oraz lekkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie ma antidotum, należy stosować leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania wewnętrznego; Progestageny i estrogeny, produkty złożone, Kod ATC: G03AA09

##### Mechanizm działania

Działanie antykoncepcyjne hormonalnych produktów antykoncepcyjnych oparte jest na interakcjach między różnymi czynnikami, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji i zmiany w konsystencji śluzu szyjkowego.

Oprócz działania antykoncepcyjnego złożone hormonalne środki antykoncepcyjne wykazują również inne pozytywne działania na organizm kobiety, co w porównaniu do właściwości niekorzystnych (patrz punkty: 4.4 i 4.8) może być wykorzystane przy wyborze metody kontroli urodzeń. Cykl miesięczkowy staje się bardziej regularny, miesiączka mniej bolesna, a krwawienie niezbyt obfite. W wyniku tego zmniejsza się ryzyko niedokrwistości z niedoboru żelaza.

Oprócz tego, u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające większe dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu), zmniejsza się ryzyko włóknisto-torbielowatych guzów piersi, torbieli jajników, zapalenia narządów miednicy mniejszej, ciąży pozamacicznej, raka endometrium i raka jajnika. Pozostaje niewyjaśnione, czy podobna korelacja występuje w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających małą dawkę hormonów.

##### *Dzieci i młodzież*

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### *Dezogestrel*

##### Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Regulon, dezogestrel jest szybko wchłaniany i przekształcany do 3-keto-dezogestrelu. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1,5 godziny. Całkowita biodostępność 3-keto-dezogestrelu wynosi 62-81%.

##### Dystrybucja



Etonogestrel wiąże się z albuminami krwi i globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Tylko 2 do 4% stężenia leku we krwi występuje w postaci niezwiązanej, 40-70% wiąże się specyficznie z SHBG. Indukowane przez etynyloestradiol zwiększenie stężenia SHBG zmienia dystrybucję w obrębie białek osocza powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Objętość dystrybucji dezogestrelu wynosi 1,5 l/kg mc.

#### Metabolizm

Etonogestrel jest całkowicie metabolizowany w wyniku przemian metabolicznych charakterystycznych dla związków steroidowych. Klirens osocza wynosi około 2 ml/min/kg mc. Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie podawanym etynyloestradiolem.

#### Eliminacja

Stężenie etonogestrelu w osoczu zmniejsza się w dwóch fazach. Końcowa faza dystrybucji leku określana jest przez okres półtrwania wynoszący około 30 godzin. Dezogestrel i jego metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 6:4.

#### Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę etonogestrelu wpływa stężenie SHBG, które jest trzykrotnie zwiększone przez etynyloestradiol. Następne podania leku powodują około dwu do trzykrotne zwiększenie jego stężenia w surowicy krwi osiągając stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu podawania leku.

#### *Etynyloestradiol*

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, etynyloestradiol jest całkowicie i szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu, osiągane jest w 1 do 2 godz po podaniu. Biodostępność całkowita, będąca wynikiem przedsystemowego sprzęgania oraz efektu pierwszego przejścia wynosi około 60%.

#### Dystrybucja

Etynyloestradiol wiąże się w znacznym stopniu z albuminami osocza wiązaniem niespecyficznym (około 98,5%) i powoduje zwiększenie stężenia SHBG w osoczu. Objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg mc.

#### Metabolizm

*In vitro* etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 oraz CYP1A2 a także nieodwracalnym (ang. mechanism based) inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8, oraz CYP2J2. Etynyloestradiol podlega przedsystemowemu sprzęganiu w jelicie cienkim i w wątrobie. Metabolizowany jest głównie na drodze hydroksylacji aromatycznej, w wyniku czego powstają liczne hydroksylowe i metylowe pochodne, występujące w postaci wolnej i związanej z glukoronidami i siarczanami. Klirens osocza wynosi około 5 ml/min/kg mc.

#### Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu maleje w dwóch fazach, a w fazie końcowej okres półtrwania wynosi około 24 godzin. Etynyloestradiol, który nie uległ przemianom nie jest wydalany, a jego metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów etynyloestradiolu wynosi około 1 doby.

#### Stan stacjonarny

Stężenie w stanie stacjonarnym osiąga się po 3–4 dobach, kiedy stężenie leku w osoczu jest większe o 30-40% w porównaniu z dawką pojedynczą.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania przedkliniczne oparte na badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym,

genotoksyczności, rakotwórczości, działania toksycznego na rozmnażanie się nie wykazały ryzyka stosowania u ludzi. Jednakże, musimy pamiętać, że hormony płciowe mogą stymulować rozrost tkanek i nowotworów hormonozależnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:  $\alpha$ -tokoferol, magnezu stearynian, krzemu dwutlenek koloidalny, kwas stearynowy, powidon, skrobia ziemniaczana, laktoza jednowodna.

Otoczka: glikol propylenowy, glikol polietylenowy 6000, hydroksymetylopropyloceluloza.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

21 tabletek w blistrze PVC/PVDC/Aluminium. 1 lub 3 blistry w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapeszt, Węgry

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4192

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 czerwiec 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 luty 2014 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

## **CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**