

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
PO WZGLĘDEM
MEDYCZNYM

[Signature]

2006-09-01

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Produkt zawiera laktozę jednowodną i glikol propylenowy.
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

Antykoncepcja doustna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W jaki sposób powinien być stosowany produkt 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 rozpoczynać po 7 dniach przerwy w przyjmowaniu tabletek, w czasie której wystąpi krwawienie z odstawienia leku. To krwawienie zwykle rozpoczyna się w 2. lub 3. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki i może nie skończyć się przed rozpoczęciem kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu 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 w czasie pierwszego cyklu przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się dodatkowe stosowanie barierowych metod antykoncepcyjnych (np. prezerwatywa).

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

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu Regulon następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z substancją czynną poprzedniego doustnego produktu antykoncepcyjnego, najpóźniej w pierwszym dniu po przerwie w stosowaniu poprzedniego produktu 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 Regulon w dniu usunięcia systemu, najpóźniej w dniu następnego jego zastosowania. Nie jest wymagane stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Zmiana z produktów antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen (minitabletki, iniekcje, implanty)

Kobieta może przerwać stosowanie minitabletki w dowolnym dniu i zamiast niej w tym samym dniu zacząć stosować produkt Regulon (w przypadku zmiany z implantu – w dniu jego usunięcia, w przypadku zmiany z iniekcji – w dniu, w którym powinna być podana kolejna iniekcja). We wszystkich tych przypadkach należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcyjną (metoda barierowa) 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 zalecić kobiecie, aby rozpoczęła stosowanie tabletek między 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania produktu należy zalecić stosowanie dodatkowych barierowych metod antykoncepcyjnych (np. prezerwatywa) przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jednak, jeśli kobieta odbyła już stosunek to przed rozpoczęciem stosowania tabletek należy wykluczyć ciążę lub poczekać na wystąpienie pierwszej miesiączki.

Postępowanie w przypadku pominięcia zastosowania tabletki Regulon

Jeśli przyjęcie tabletki jest opóźnione **o mniej niż 12 godzin**, to ochrona antykoncepcyjna nie jest zmniejszona. Kobieta powinna przyjąć zapomnianą tabletkę tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

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. Konieczne jest ciągle przyjmowanie tabletek przez 7 dni, aby wystąpiło odpowiednie zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-mózgowa-jajniki.

Zgodnie z tym w codziennej praktyce można udzielić następującej porady:

Tydzień 1

Kobieta powinna przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni nawet, jeśli oznacza to przyjęcie 2 tabletek jednocześnie. Potem powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze dnia. Przez kolejne 7 dni powinna stosować dodatkowo barierowe metody antykoncepcyjne np. prezerwatywy. Jeśli w ciągu 7 dni poprzedzających dzień, w którym tabletkę została zapomniana 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.

Tydzień 2

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni nawet, jeśli oznacza to przyjęcie 2 tabletek jednocześnie. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze dnia. Jeżeli tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających dzień, w którym tabletkę została zapomniana, nie ma potrzeby stosowania dodatkowej metody antykoncepcyjnej. Jednak, jeśli tak nie było lub jeśli kobieta zapomniała przyjąć więcej niż 1 tabletkę, należy zalecić kobiecie stosowanie dodatkowej metody antykoncepcyjnej przez 7 dni.

Tydzień 3

Ryzyko zmniejszenia ochrony antykoncepcyjnej jest nieuchronne, ze względu na zbliżający się okres przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak można temu zapobiec poprzez 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 tabletkę. W przeciwnym razie kobiecie należy doradzić, aby zastosowała się do pierwszej z wymienionych dwóch alternatywnych zasad i stosowała równocześnie dodatkową metodę antykoncepcyjną przez następnych 7 dni.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni 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 prawdopodobnie nie wystąpi, aż do zakończenia przyjmowania kolejnego opakowania, jednak może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne w czasie przyjmowania tabletek.
2. Można zalecić kobiecie, aby przestała przyjmować tabletki 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.

Środki ostrożności w przypadku wystąpienia wymiotów lub silnej biegunki

Jeśli wymioty lub silna biegunka wystąpią w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki, może się ona w pełni nie wchłonać. W tym przypadku należy postąpić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia zastosowania tabletek opisanymi powyżej. Jeśli kobieta nie chce zmieniać swojego zwykłego sposobu przyjmowania tabletek, powinna przyjąć odpowiednio dodatkową tabletkę(i) z innego opakowania.

Jak zmienić termin wystąpienia krwawienia z odstawienia

W celu opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia kobieta powinna kontynuować przyjmowanie produktu 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 krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu Regulon należy rozpocząć po 7 dniach przerwy w stosowaniu tabletek.

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 i plamienie w czasie stosowania kolejnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania wystąpienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne nie mogą być stosowane w następujących niżej wymienionych stanach. Jeśli taki stan wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania doustnych leków antykoncepcyjnych, należy natychmiast przerwać ich stosowanie.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Występowanie, obecnie lub w przeszłości, zaburzeń zakrzepowo-zatorowych żył (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Występowanie, obecnie lub w przeszłości, zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu).
- Występowanie, obecnie lub w przeszłości, dolegliwości mogących być pierwszymi oznakami zakrzepicy (przemijający napad niedokrwienności, dławica piersiowa).
- Obecność poważnych lub złożonych czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Wrodzone lub nabyte predyspozycje do zaburzeń zakrzepowo-zatorowych żył lub tętnic (oporność na aktywowane białko C, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hyperhomocysteinemia, przeciwciała antyfosfolipidowe –przeciwciała anykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości związane z ciężką hipertriglicerydemią
- Choroby wątroby występujące obecnie lub w wywiadzie, jeśli nie doszło do normalizacji prób wątrobowych.
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Obecny, przebyty lub podejrzany rak piersi.

- Występowanie obecnie, w przeszłości lub podejrzenie złośliwego nowotworu narządów rodnych zależnych od hormonów płciowych.
- Krwawienie z pochwy o nieznanym etiologii.
- Ciąża lub jej podejrzenie.
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występują stany kliniczne lub czynniki ryzyka wymienione poniżej, należy rozważyć, czy korzyści wynikające ze stosowania doustnej antykoncepcji przeważają nad możliwym ryzykiem w każdym indywidualnym przypadku oraz należy porozmawiać o tym z pacjentką zanim podejmie ona decyzję o stosowaniu tabletek antykoncepcyjnych. W przypadku pogorszenia lub pojawienia się któregośkolwiek z wymienionych czynników ryzyka kobieta powinna skontaktować się ze swoim lekarzem. Lekarz zadecyduje czy należy przerwać stosowanie doustnych produktów antykoncepcyjnych.

1. Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Badania epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy stosowaniem doustnej antykoncepcji, a zwiększonym ryzykiem zakrzepicy tętniczej i żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (np. zawałem mięśnia sercowego, przemijającymi napadami niedokrwienia mózgu, zakrzepicą żył głębokich, zatorowością płucną).

Stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu do sytuacji, kiedy ich się nie stosuje. Dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest największe podczas pierwszego roku stosowania złożonej doustnej antykoncepcji. To zwiększone ryzyko jest jednak mniejsze niż ryzyko wystąpienia ŻChZZ związane z ciążą, które szacuje się, że występuje w 60 przypadkach na 100 000 ciąż. ŻChZZ jest chorobą śmiertelną w 1-2% przypadków.

W kilku badaniach epidemiologicznych wykazano, że u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję zawierającą etynyloestradiol, przeważnie w dawce 30 µg i progestagen np. dezogestrel wystąpiło zwiększone ryzyko ŻChZZ w porównaniu do kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję zawierającą mniej niż 50 µg etynyloestradiolu i progestagen - lewonorgestrel.

W przypadku leków zawierających 30 µg etynyloestradiolu w skojarzeniu z dezogestrellem lub gestodennem w porównaniu do leków zawierających mniej niż 50 µg etynyloestradiolu i lewonorgestrel szacuje się, że ogólne względne ryzyko wystąpienia ŻChZZ wynosi 1,5 i 2,0. Częstość występowania ŻChZZ w przypadku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i mniej niż 50 µg etynyloestradiolu wynosi około 20 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania. Dla produktu Regulon ta częstość występowania wynosi około 30-40 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania tj. dodatkowo 10-20 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania. Wpływ tego względnego ryzyka na ilość dodatkowych przypadków będzie największy w pierwszym roku stosowania złożonej doustnej antykoncepcji, kiedy ryzyko wystąpienia ŻChZZ w czasie stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych jest największe.

U osób stosujących tabletki antykoncepcyjne bardzo rzadko występowała zakrzepica w tętnicach lub żyłach wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub naczyniach siatkówki. Nie ma jednomyślności, co do tego, czy jej wystąpienie było związane ze stosowaniem tabletek antykoncepcyjnych.

Objawy żylniej lub tętniczej zakrzepicy mogą być następujące:

- nienaturalny, jednostronny ból lub obrzęk nóg,
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, niezależnie od tego czy promieniuje do lewego ramienia,
- nagła duszność,
- nagły napad kaszlu,
- jakiegokolwiek nietypowy, silny, długotrwały ból głowy,
- nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku,
- podwójne widzenie,
- zamazana mowa lub afazja,
- zawroty głowy,
- zapaść, której mogą towarzyszyć ogniskowe drgawki,
- osłabienie lub silne zdrętwienie, które wystąpiło nagle i dotyczy jednej strony lub części ciała,
- zaburzenia ruchowe,
- „ostry brzuch”.

Ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nasila się z:

- wiekiem,
- pozytywnym wywiadem rodzinnym (wystąpienie kiedykolwiek żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli przypuszcza się, że występują wrodzone predyspozycje to należy skierować kobietę na konsultację do specjalisty przed podjęciem decyzji o stosowaniu jakiegokolwiek złożonej doustnej antykoncepcji,
- przedłużonym unieruchomieniem, zabiegami chirurgicznymi w znieczuleniu, jakimikolwiek zabiegami chirurgicznymi w obrębie kończyn dolnych oraz poważnymi urazami. W tych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek (w przypadku planowanych zabiegów operacyjnych przynajmniej 4 tygodnie wcześniej) i wznowienie ich stosowania najwcześniej po 2 tygodniach po całkowitym odzyskaniu przez pacjentkę zdolności ruchowych. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe.
- otyłością (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m^2),
- nie ma jednomyślności co do potencjalnej roli żyłaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w występowaniu i rozwoju zakrzepicy żylniej.

Ryzyko wystąpienia tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nasila się z:

- wiekiem,
- paleniem tytoniu (kobietom po 35. roku życia należy zalecić, aby nie paliły, jeśli chcą stosować złożoną doustną antykoncepcję),
- dyslipoproteinemią,

- nadciśnieniem,
- chorobami serca dotyczącymi zastawek,
- migotaniem przedsionków.

Występowanie jednego poważnego lub licznych czynników ryzyka choroby żył lub tętnic może stanowić przeciwwskazanie. Należy wziąć pod uwagę możliwość zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego. Osobom stosującym złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy szczególnie zalecić, aby skontaktowały się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy, które mogą wskazywać na zakrzepicę.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia zakrzepicy, należy przerwać stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Ponieważ leczenie przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny) wywołuje działanie teratogenne, należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej, alternatywnej metody antykoncepcyjnej.

Należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (dalsze informacje - patrz punkt 4.6., „Ciąża i laktacja”).

Cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalenie jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i niedokrwistość sierpowatokrwinkowa mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń krążenia.

Zwiększenie częstości lub nasilenia migreny podczas stosowania tabletek antykoncepcyjnych (co może być zwiastunowym objawem zaburzeń naczyniowo-mózgowych) musi prowadzić do rozważenia natychmiastowego przerwania stosowania tabletek antykoncepcyjnych.

2. Nowotwory

W kilku badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u osób długotrwale stosujących tabletki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa np. zachowanie seksualne oraz zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone ryzyko raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania tabletek 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 tylko nieznacznie większe 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 tabletki 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 tabletki 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 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 stany kliniczne*

U kobiet z hipertriglicerydemią lub z dziedzicznym obciążeniem tą chorobą, występuje zwiększone ryzyko zapalenia trzustki jeśli stosują tabletki antykoncepcyjne.

U wielu kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczne zwiększenie ciśnienia krwi, które rzadko miało znaczenie klinicznie. Jedynie w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe przerwanie stosowania tabletek antykoncepcyjnych.

Nie ustalono regularnej zależności między stosowaniem tabletek antykoncepcyjnych a istotnym klinicznie nadciśnieniem. Jeśli podczas stosowania tabletek antykoncepcyjnych, przy istniejącym wcześniej nadciśnieniu, utrzymujące się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego lub znacznie zwiększone wartości ciśnienia krwi nie będą odpowiednio reagowały na leczenie hipotensyjne, należy przerwać stosowanie tabletek antykoncepcyjnych. Po wdrożeniu leczenia hipotensyjnego i znormalizowaniu wartości ciśnienia, jeśli istnieje taka potrzeba, można ponownie włączyć stosowanie tabletek antykoncepcyjnych.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania tabletek antykoncepcyjnych następujących stanów chorobowych, chociaż związek ich występowania ze stosowaniem tabletek antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: żółtaczka 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 przerywania stosowania tabletek antykoncepcyjnych do czasu, kiedy próby wątrobowe nie powrócą do normy. Ponowne wystąpienie żółtaczki zastoinowej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, który poprzednio wystąpił we wczesnej ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych, wymaga przerywania stosowania tabletek antykoncepcyjnych.

Pomimo, że doustne produkty antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność i tolerancję glukozy, nie ma potrzeby zmiany sposobu leczenia u kobiet chorujących na cukrzycę i stosujących tabletki antykoncepcyjne. Jednak kobiety chorujące na cukrzycę muszą być dokładnie kontrolowane w czasie stosowania tabletek antykoncepcyjnych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna, endogenna depresja, padaczka i wrzodziejące zapalenie jelita grubego są związane ze stosowaniem złożonych tabletek antykoncepcyjnych.

Czasami mogą wystąpić plamy barwnikowe na twarzy (ostuda), szczególnie u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do ostudy w czasie stosowania tabletek antykoncepcyjnych powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub ultrafioletowe.

Badanie lekarskie/konsultacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym stosowaniem produktu Regulon należy zebrać dokładny wywiad (z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego) i wykluczyć ciążę. Należy zmierzyć ciśnienie krwi i przeprowadzić badanie fizykalne, ukierunkowane na przeciwwskazania (patrz: punkt 4.3) i ostrzeżenia (patrz: punkt 4.4). Należy poinstruować kobietę, aby dokładnie przeczytała ulotkę dla pacjenta i stosowała się do zawartych w niej zaleceń.

Rodzaj i częstość badań kontrolnych powinny być ustalone na podstawie praktycznych zasad postępowania oraz być dostosowane indywidualnie dla każdej pacjentki.

Pacjentkę należy poinformować o tym, że tabletki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszona skuteczność

Skuteczność doustnych produktów antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), wystąpienia wymiotów lub silnej biegunki (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich doustnych produktów antykoncepcyjnych, szczególnie podczas pierwszych miesięcy, mogą występować nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne). Przyczynę tych nieregularnych krwawień należy ustalić 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, aby wykluczyć nowotwory lub ciążę. Może to wymagać wyłączenia ciąży.

U niektórych kobiet w czasie pierwszej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeśli tabletki antykoncepcyjne były przyjmowane zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, aby kobieta była w ciąży. Jeśli tabletki 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 kontynuowaniem stosowania tabletek antykoncepcyjnych należy wykluczyć ciążę.

Ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia substancji czynnych w osoczu i zmniejszonej skuteczności produktu Regulon, preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) nie mogą być stosowane podczas przyjmowania produktu Regulon (patrz punkt 4.5.).

Produkt Regulon zawiera laktozę jednowodną i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje

Interakcje z lekami powodujące zwiększony klirens hormonów płciowych mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia śródcyklicznego i braku skuteczności antykoncepcyjnej. Ustalono to w przypadku pochodnych hydantoiny, barbituranów, prymidonu, karbamazepiny i ryfampicyny, natomiast przypuszcza się również w przypadku oksykarbazepiny, topiramatu, felbamatu, gryzeofulwiny, newiparyny. Prawdopodobnie podstawą mechanizmu tych interakcji jest zdolność indukowania enzymów wątrobowych przez te leki. Maksymalne indukowanie enzymów zwykle nie jest obserwowane przed okresem 2-3 tygodni po rozpoczęciu leczenia, ale może utrzymywać się przynajmniej 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia.

Brak skuteczności antykoncepcyjnej zgłaszano również podczas stosowaniu antybiotyków takich jak ampicylina lub tetracykliny. Ten mechanizm działania nie został wyjaśniony. Kobiety krótkotrwale (do tygodnia) przyjmujące wyżej wymienione leki lub grupy leków powinny, oprócz tabletek antykoncepcyjnych, tymczasowo stosować barierowe metody antykoncepcyjne, to znaczy przez cały okres stosowania leków towarzyszących oraz przez 7 dni po zaprzestaniu ich stosowania. Kobiety stosujące ryfampicynę powinny, oprócz tabletek antykoncepcyjnych, stosować barierowe metody antykoncepcyjne przez cały okres stosowania ryfampicyny i przez 28 dni po zaprzestaniu stosowania ryfampicyny. W przypadku, kiedy leczenie towarzyszące trwa dłużej niż okres, na jaki wystarcza ilość tabletek w opakowaniu tabletek antykoncepcyjnych, to kobieta powinna rozpocząć kolejne ich opakowanie bez przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Specjaliści zalecają, żeby zwiększyć dawkę hormonalnych leków antykoncepcyjnych u kobiet, które długotrwale przyjmują leki indukujące enzymy wątrobowe. W przypadku, kiedy stosowanie dużych dawek leków antykoncepcyjnych nie jest zalecane lub kiedy okazuje się, że te duże dawki nie są wystarczające lub bezpieczne np. w przypadku nieregularnych krwawień, należy zalecić stosowanie innej metody antykoncepcyjnej.

Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) nie powinny być stosowane jednocześnie z produktem Regulon, ponieważ może to prowadzić do braku skuteczności antykoncepcyjnej. Zgłoszono występowanie krwawień śródcyklicznych oraz nieplanowanych ciąży. Spowodowane to jest stymulowaniem enzymów metabolizujących leki przez dziurawiec zwyczajny. To pobudzenie może utrzymywać się 2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania dziurawca zwyczajnego.

Jednoczesne przyjmowanie rytonawiru ze stałymi dawkami złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych powodowało zmniejszenie średniej AUC dla etynyloestradiolu o 41%. Należy rozważyć stosowanie zwiększonych dawek produktów antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradol lub alternatywnych metod antykoncepcyjnych.

Badania laboratoryjne

Stosowanie hormonalnych leków 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 wykrzepiania i fibrynolizy. Zmiany te zwykle pozostają w zakresie norm laboratoryjnych.

4.6 Ciąża i laktacja

Regulon jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

Jeśli podczas stosowania produktu Regulon wystąpi ciąża należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu Regulon. Jednakże wyniki badań epidemiologicznych nie wykazują ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące tabletki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania tabletek antykoncepcyjnych we wczesnej ciąży.

Złożone produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą zmniejszać ilość mleka u kobiet karmiących oraz zmieniać jego skład. W związku z tym, tabletki

antykonieczne nie powinny być zalecane dopóki kobieta całkowicie nie odstawi dziecka od piersi. Małe ilości hormonalnych leków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane z mlekiem podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Te ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Występowanie ciężkich działań niepożądanych u osób stosujących doustne środki antykoncepcyjne patrz punkt 4.4 "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania". U wszystkich kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Informacje dotyczące zróżnicowanego ryzyka dla doustnych środków antykoncepcyjnych patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania preparatu Regulon zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000, <1/100	Rzadko ≥1/10 000, <1/1 000
Zaburzenia endokrynologiczne	nieregularne krwawienia	brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, zespół napięcia przedmiesiączkowego, tkliwość piersi		upławy, wydzielina z piersi
Zaburzenia układu nerwowego		zmiany w libido, nastrój depresyjny, bóle głowy, zawroty głowy, nerwowość		
Zaburzenia ucha i błędnika				otoskleroza
Zaburzenia naczyniowe		migrena	nadciśnienie	zakrzepy z zatorami
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, wysypka, pokrzywka		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zwiększenie masy ciała			zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia oka				nietolerancja szkieł kontaktowych
Zaburzenia układu immunologi- cznego				nadwrażliwość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane, omówione w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- nadciśnienie,
- nowotwory wątroby,
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych, dla których nie ustalono związku ze stosowaniem doustnych produktów antykoncepcyjnych: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, endometrioza, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasowica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczką zastoinową,
- ostuda.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu nie opisywano poważnych, groźnych skutków. Objawy, 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: Hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania wewnętrznego, dezogestrel i estrogen.

Kod ATC: G 03 AA 09

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

Regulon jest złożonym produktem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol i dezogestrel.

Etynyloestradiol jest dobrze znanym syntetycznym estrogenem.

Dezogestrel jest syntetycznym progestagenem. Po podaniu doustnym wywołuje on silne działanie hamujące owulację, silne działanie progestagenne i słabe działanie antyestrogenowe, brak działania estrogenowego, bardzo słabe działanie androgenne, anaboliczne.

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających większe dawki (50 µg etynyloestradiolu) ryzyko wystąpienia raka endometrium i jajnika jest mniejsze. Nie stwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierające mniejsze dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dezogestrel

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu 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

3-keto-dezogestrel jest w 95,5-99% związany z białkami osocza, głównie z albuminami i SHBG (globuliną wiążącą hormony płciowe). Zwiększenie stężenia SHBG wywołane przez etynyloestradiol wpływa zarówno na ilość wiązań jak i na dystrybucję 3-keto-dezogestrelu przez białka osocza. Z tego powodu stężenie 3-keto-dezogestrelu zwiększa się powoli podczas leczenia aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego w czasie 3-13 dób.

Metabolizm

Pierwsza faza metabolizmu dezogestrelu to hydroksylacja katalizowana przez cytochrom P-450 z późniejszą dehydrogenacją C3. Aktywny metabolit, 3-keto-dezogestrel, jest następnie redukowany, produkt degradacji jest sprzęgany z siarczanami i glukuronidami. Badania na zwierzętach wskazują, że krążenie jelitowo-wątrobowe nie wpływa znacząco na aktywność progestagenową dezogestrelu.

Eliminacja

Okres półtrwania 3-keto-dezogestrelu wynosi około 31 godzin (24-38 godzin), klirens osoczowy waha się od 5,0-9,5 l/godzinę. Dezogestrel i jego metabolity wydalone są głównie z moczem i kałem, jako wolne steroidy lub w formie sprzężonej (stosunek 1,5 : 1).

Stan stacjonarny

W stanie stacjonarnym stężenie 3-keto-dezogestrelu w osoczu jest zwiększone 2 do 3-krotnie.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol jest szybko wchłaniany, maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1,5 godziny. W wyniku sprzęgania przed przedostaniem się do układu krążenia i „efektu pierwszego przejścia” całkowita biodostępność wynosi 60%. Pole powierzchni pod krzywą stężeń i stężenie maksymalne (C_{max}) może z czasem nieznacznie zwiększyć się.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w 98,8% związany z białkami osocza, prawie wyłącznie z albuminami.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega sprzęganiu przed dostaniem się do układu krążenia zarówno w błonie śluzowej jelita cienkiego, jak i w wątrobie. Sprzężony etynyloestradiol jest hydrolizowany przez florę bakteryjną i powstaje etynyloestradiol, który może być ponownie wchłaniany, w ten sposób powstaje krążenie jelitowo-wątrobowe. Podstawowym szlakiem metabolicznym etynyloestradiolu jest hydroksylacja katalizowana przez cytochrom P-450, a głównymi metabolitami są 2-OH-etynyloestradiol i 2-metoksy-etynyloestradiol. 2-OH-etynyloestradiol jest dalej metabolizowany do chemicznie aktywnych metabolitów.

Eliminacja

Okres półtrwania etynyloestradiolu wynosi około 29 godzin (26-33 godzin), klirens osocza waha się od 10-30 l/godzinę. Sprzężony etynyloestradiol i jego metabolity wydalone są głównie z moczem i kałem (stosunek 1:1).

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny występuje po 3-4 dobach, kiedy stężenie leku w osoczu jest około 30-40% większe niż po podaniu pojedynczej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne nie wykazały żadnych skutków poza tymi, które mogą mieć uzasadnienie w oparciu o profil hormonalny produktu Regulon.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń: α -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 przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczegółowych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4192

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

09.06.1999
09.08.2004
10.06.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -11- 04

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15