

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕГУЛОН 150 микрограма/30 микрограма филмирани таблетки
REGULON 150 micrograms/30 micrograms film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,15 mg desogestrel (дезогестрел) и 0,03 ethinylestradiol (етинилестрадиол).

Помощни вещества с известно действие: Този лекарствен продукт съдържа 67,66 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели или почти бели заоблени конвексни филмирани таблетки с диаметър около 6 мм с гравирани надпис „P8“ от едната страна и „RG“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Контрацепция.

При вземане на решение за предписване на Регулон трябва да се имат предвид настоящите рискови фактори на отделната жена, особено тези за венозна тромбоемболия (ВТЕ) и това какъв е рискът от ВТЕ при Регулон в сравнение с този при други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложениеДозировка

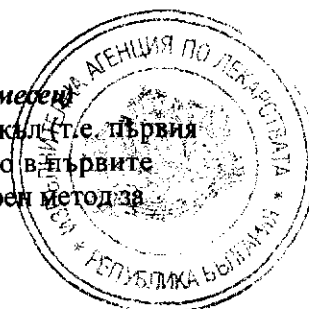
Всеки ден се взема по една таблетка в продължение на 21 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва след 7 дневен интервал без прием на таблетки, по време на който обикновено се появява кървене при прекъсване на приема. То обикновено започва на 2-3 ден след взимането на последната таблетка и е възможно да не е приключило преди започването на следващата опаковка.

Как да се приема Регулон

Таблетките трябва да се вземат всеки ден, по едно и също време, в реда посочен в опаковката, с малко течност.

Как да започнете приема на Регулон

Ако преди това не е използван перорален контрацептив (през предишния месец)
Приемането на таблетките трябва да започне на първия ден от естествения цикъл (т.е. първия ден от менструалното кървене). Може да се започне и на 2-5 ден от цикъла, но в първите седем дни от приема на таблетките, се препоръчва приложението на бариерен метод за контрацепция.



Ако преди това е бил приеман друг комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран орален контрацептив (КОК), вагинален пръстен или трансдермален пластир)

За предпочитане е пациентката да започне приема на Регулон на следващия ден след приема на последната активна таблетка (последната таблетка съдържаща лекарствено вещество) от предишния КОК и най-късно в деня след обичайния интервал свободен от прием на таблетки или след последната плацебо таблетка от предишния КОК.

В случай на предшестващо използване на вагинален пръстен или трансдермален пластир, за предпочитане е пациентката да започне приемането на Регулон в деня след отстраняването му или най-късно когато трябва да се направи следващата апликация.

Ако жената е спазвала последователно и правилно своя предишен начин на контрацепция и е достатъчно сигурна, че не е бременна, тя може да премине от нейния предишен комбиниран хормонален контрацептив към Регулон във всеки един ден от цикъла.

Интервалът без прием на предишния контрацептив не трябва никога да надвишава препоръчаната продължителност.

Не всички контрацептивни методи (трансдермален пластир, вагинален пръстен) се маркетират в страните от ЕС.

Ако преди това е бил използван само прогестеронов метод (минитаблетки, инжекции, имплант) или прогестерон-освобождаваща вътрематочна система (ВМС)

Жената може да премине от прием на мини-таблетки, в който и да е ден (от импланта или ВМС, в деня на тяхното отстраняване, при инжекцията - в деня, в който би трябвало да се постави следващата инжекция). При всеки един от тези случаи тя трябва да бъде посъветвана през първите 7 дни от приема на таблетките, да прилага допълнително бариерен метод на контрацепция.

След аборт в първи триместър на бременността

Жената може да започне приема на таблетките веднага. В този случай не се налага използването на друг контрацептивен метод.

След раждане или аборт във втори триместър на бременността

За кърмачки виж раздел 4.6

Пациентките трябва да бъдат посъветвани да започнат приема на таблетки на 21 до 28-ия ден след раждането или аборта във втори триместър. Ако се започне по-късно, през първите седем дни от приема, жената трябва да използва допълнителен бариерен контрацептивен метод. Ако вече е бил осъществен полов акт преди започване приема на КОК, трябва да бъде изключена евентуална бременност или да се изчака първото менструално кървене.

Пропуснат прием на таблетки

Ако пациентката е пропуснала приема на таблетката и са изминали по-малко от 12 часа, контрацептивната защита не е намалена. Жената трябва да приеме таблетката веднага щом си спомни и да продължи със следващата таблетка в обичайното време.

Ако пациентката е закъсняла с повече от 12 часа за вземането на таблетка, контрацептивната защита може да бъде намалена. При пропуснат прием на таблетки, трябва да се спазват две основни правила:

1. Приемът на таблетки никога не трябва да се прекъсва за повече от 7 дни.
2. Необходими са 7 дни непрекъснат прием на таблетките, за да се постигне адекватно потискане на хипоталамо-хипофизо-овариалната ос.



В съответствие с това, за нуждите на всекидневната практика се препоръчват следните правила:

- **Седмица 1**

Жената трябва да вземе пропуснатата таблетка, веднага след като се сети, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това приемът на таблетки продължава в обичайното избрано от пациентката време. В следващите 7 дни трябва да се използва допълнително и бариерен метод, напр. презерватив. Ако в предходните седем дни е бил осъществен полов акт, трябва да се има предвид възможността за настъпила бременност. Рискът от бременност е толкова по-голям, колкото повече таблетки са пропуснати и колкото по-близо е времето до редовния интервал на почивка без прием на таблетки.

- **Седмица 2**

Жената трябва да вземе пропуснатата таблетка, веднага след като се сети, дори и това да означава прием на две таблетки едновременно. След това тя продължава да приема таблетките по същата схема. При условие, че жената е приемала правилно таблетките си в седмицата, предхождаща пропуснатата таблетка, не е необходимо да се използват допълнителни контрацептивни методи. Ако случаят не е такъв обаче, или е пропусната повече от една таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителни предпазни мерки през следващите седем дни.

- **Седмица 3**

Рискът от намаляване надеждността на лекарствения продукт е повишен поради наближаващия интервал, през който не се взема таблетка. Въпреки това, чрез адаптиране на схемата за приема, намалението на контрацептивната активност може да бъде предотвратено. Ако жената е приемала правилно таблетките през последните седем дни предхождащи пропуснатия прием, не е необходимо да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки, ако се следва една от двете възможности, посочени по-долу. Ако обаче таблетките не са били приемани правилно, тогава жената трябва да бъде посъветвана да следва първата възможност и да използва допълнителни предпазни средства през следващите седем дни.

1. Жената трябва да приеме пропуснатата таблетка, веднага след като се сети, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това приемът на таблетките продължава по обичайната схема. Следващата опаковка трябва да се започне веднага след свършване на предходната, без интервал между тях. Малко вероятно е жената да получи кървене поради прекъсване на приема в края на втората опаковка, но може да получи зацапване или пробивно кървене в дните, в които приема таблетки.
2. Жената може да бъде посъветвана да преустанови приема на таблетки от започната опаковка. Тя би трябвало да има свободен интервал от седем дни, включващ и пропуснатата таблетка, след което започва приема на таблетки от следващата опаковка.

Ако жената е пропуснала таблетка и през първия нормален интервал без таблетки не се появи кървене поради прекъсване на приема, трябва да се обмисли възможността за настъпила бременност.

Какво да се прави в случай на стомашно-чревни разстройства

В случай на тежко стомашно-чревно разстройство, абсорбцията може да не е пълна и трябва да се приложи допълнителен контрацептивен метод.

При повръщане, появило се 3-4 часа след приема на поредната таблетка, се прилагат препоръките отнасящи се до пропусната таблетка, както е посочено в точка 4.2. Пропуснат



прием на таблетки“. Ако пациентката не желае да промени обичайната си схема на прием, тя трябва да вземе необходимата извънредна таблетка(и) от друга блистерна опаковка.

Как да се отложи или измести менструацията

Отлагането на менструацията не е показание на продукта. Все пак, ако в извънредни случаи се налага отлагане на менструацията, жената трябва да продължи с приема на следваща опаковка Регулон без интервал на почивка между двете опаковки. Отлагането може да продължи до толкова, доколкото е желанието на жената, до приключване на втората опаковка. През това време жената може да получи пробивно кървене или зацапване. Редовният прием на Регулон трябва да започне след седемдневен нормален интервал без прием на таблетки.

За да се измести менструацията в друг ден от седмицата, жената може да бъде посъветвана да съкрати свободния от прием на таблетки интервал с толкова дни, с колкото желае. Колкото по-скъсен е този интервал, толкова по-голям е рискът жената да не получи кървене поради прекъсване на приема, а да се появи зацапване или интерменструално кървене по време на приема на таблетки от следващата опаковка (точно когато е времето на изместване на менструацията).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дезогестрел при юноши на възраст под 18 години не са проучени. Няма налични данни.

Начин на приложение

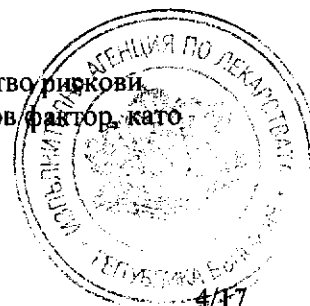
Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) не трябва да се използват при следните състояния.

Ако някое от тях се появи за първи път по време на приложението на КХК, продуктът трябва незабавно да се спре.

- Наличие на или риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)
 - Венозна тромбоемболия – настоящ ВТЕ (на антикоагуланти) или анамнеза за такъв (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])
 - Известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоемболия, като резистентност към активиран протеин С (APC) (включително фактор V на Leiden), дефицит на антифосфолипиди, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S
 - Голяма хирургична намеса с продължителна имобилизация (вж. точка 4.4)
 - Висок риск за венозна тромбоемболия вследствие на наличие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4)
- Наличие на или риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)
 - Артериална тромбоемболия – настоящ артериална тромбоемболия, анамнеза за артериална тромбоемболия (напр. инфаркт на миокарда) или продромално състояние (напр. стенокардия)
 - Мозъчно-съдова болест – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА)
 - Известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като хиперхомоцистемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипидни антитела, лупусен антикоагулант).
 - Анамнеза за мигрена с фокални неврологични симптоми.
 - Висок риск от артериална тромбоемболия вследствие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на наличието на един сериозен рисков фактор, като например:
 - захарен диабет със съдови симптоми
 - тежка хипертония



- тежка дислипотеинемия

- Панкреатит или анамнеза за панкреатит, ако е бил свързан с тежка хиперглицидемия.
- Настоящо или прекарано в миналото тежко чернодробно заболяване, ако функционалните чернодробни проби не са се нормализирали.
- Настоящи или в миналото чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Установени или суспектни хормоно-зависими неоплазми (напр. на половите органи или на гърдата).
- Ендометриална хиперплазия.
- Вагинално кръвотечение с недиагностициран произход
- Известна или подозирана бременност
- Свръхчувствителност към някое от активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Регулон е противопоказан при едновременно употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир и дазабувир, лекарствени продукти, съдържащи глеапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако някое от посочените по-долу състояния или рискови фактори е налице, трябва да се обсъди с жената дали употребата на Регулон е подходяща.

В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се свърже със своя лекар, за да се определи дали употребата на Регулон трябва да се прекрати.

Нарушения в кръвообращението

Риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Употребата на всеки комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК. **Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са свързани с най-ниския риск от ВТЕ. Други продукти, като Регулон могат да носят до два пъти по-голям риск. Решението за употреба на всеки продукт, различен от някой от тези с най-нисък риск от ВТЕ, трябва да се взема само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска от ВТЕ при Регулон, как нейните настоящи рискови фактори влияят върху този риск и това, че рискът от ВТЕ е най-висок в първата година на употреба. Има също известни данни, че рискът се увеличава, когато приемът на КХК започне отново след прекъсване на употреба от 4 седмици или повече.**

При жени, които не използват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. Въпреки това, при всяка отделна жена рискът може да бъде далеч по-висок, в зависимост от нейните съществуващи рискови фактори (вж. по-долу).

Изчислено е¹, че от 10 000 жени, които използват КХК, съдържащи дезогестрел, между 9 и 12 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година; това е сравнимо с около 6² при жени, които използват КХК, съдържащи левоноргестрел.

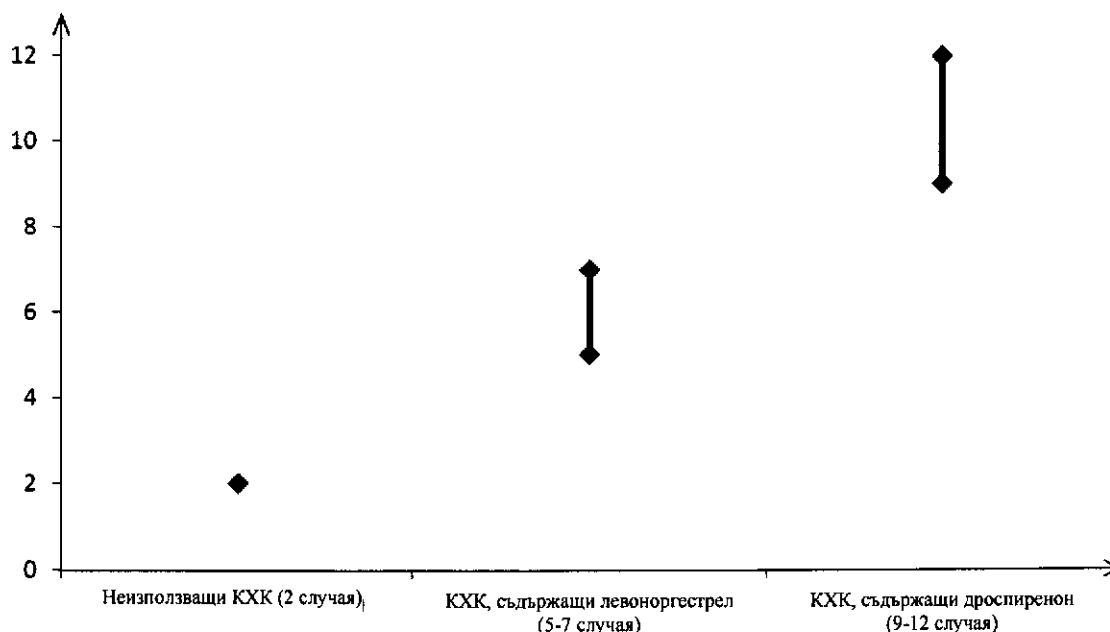
И в двата случая, броят на случаите на ВТЕ годишно е по-малък от броя, очакван при жени по време на бременност или в следродилния период.

ВТЕ може да бъде фатален в 1-2% от случаите.

Брой случаи на ВТЕ на 10 000 жени в рамките на една година



Брой случаи на
ВТЕ



¹ Тези случаи са били изчислени от общия брой данни от епидемиологични проучвания, като се използва относителен риск за различните продукти, сравнени с КХК, съдържащи левоноргестрел.

² Средна точка в интервал от 5-7 на 10 000 жени, въз основа на относителен риск за КХК, съдържащи левоноргестрел, спрямо жени, които не използват КХК, от приблизително 2.3 до 3.6.

Изключително рядко се съобщава за възникване на тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни, или ретинални вени и артерии, при жени, използващи КХК.

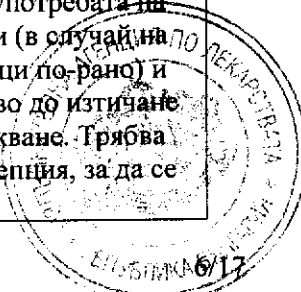
Рискови фактори за ВТЕ

Рискът от венозни тромбоемболични усложнения при жени, използващи КХК, може съществено да се увеличи при жена с допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вж. таблицата).

Регулон е противопоказан, ако дадена жена има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоемболия (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на отделните фактори – в този случай общият риск от ВТЕ за нея трябва да се прецени. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за ВТЕ

Рисков фактор	Коментар
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²).	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (BMI). Особено важно е да се прецени, ако са налице и други рискови фактори.
Продължителна имобилизация, голяма хирургична намеса, всякаква хирургична намеса на краката или таза, неврохирургична намеса или голяма травма.	При тези условия е препоръчително употребата на пластир/хапче/пръстен да се прекрати (в случай на планова операция поне четири седмици по-рано) и приложението им да не започва отново до изтичане на две седмици след пълното раздвижване. Трябва да се използва друг метод за контрацепция, за да се избегне нежелана бременност.



Забележка: временна имобилизация, включително пътуване със самолет >4 часа може също да бъде рисков фактор за ВТЕ, особено при жени с други рискови фактори.	Трябва да се обмисли антитромботично лечение, ако употребата на Регулон не е прекратена предварително.
Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист преди да реши дали да използва КХК.
Други заболявания, свързани с ВТЕ.	Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия.
Напредваща възраст.	Особено над 35 години.

Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в появата или прогресирането на венозна тромбоза.

Повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено на 6-седмичния период на пуерпериума трябва да се има предвид (за информацията относно „Фертилитет, бременност и кърмене“ вж. точка 4.6).

Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) могат да включват:

- едностранен оток на крака и/или ходилото, или по продължение на вена в крака;
- болка или тежест в крака, която може да се усеща само при ставане или ходене,
- затопляне на засегнатия крак; зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват:

- внезапна поява на необясним задух или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптиза;
- остра болка в гръдния кош;
- тежка замаяност или виене на свят;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

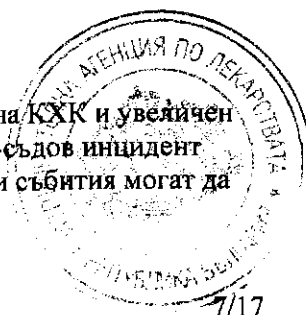
Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) не са специфични и биха могли да бъдат погрешно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Други признаци на съдова оклузия могат да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайник.

Ако оклузията се получи в окото, симптомите могат да варират от неболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрение. Понякога загубата на зрение може да се получи почти веднага.

Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)

При епидемиологични проучвания е установена връзка между употребата на КХК и увеличен риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда) или от мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат фатални.



Рискови фактори за АТЕ

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при жени, приемащи КХК, е увеличен при жените, които имат рискови фактори (вж. таблицата). Регулон е противопоказан, ако дадена жена има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните фактори – в този случай трябва да се прецени общият риск за нея. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	Коментар
Напредваща възраст.	Особено над 35 години.
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат съветвани да не пушат, ако желаят да използват КХК. Жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва настойчиво да бъдат съветвани да използват различен метод на контрацепция.
Хипертония	
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²).	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (BMI). Особено важно при жени с допълнителни рискови фактори.
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. под 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист, преди да реши дали да използва КХК.
Мигрена	Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приемане на КХК (което може да е продромално състояние на мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на приема.
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислипопропротеинемия и системен лупус еритематозес.

Симптоми на АТЕ

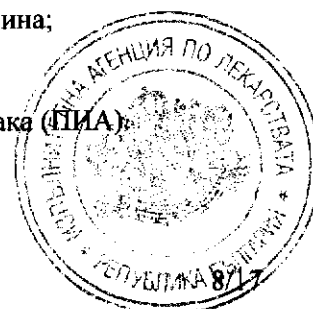
В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръцете или краката, особено от едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране;
- внезапно затруднено за виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, тежко или продължително главоболие с неустановена причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми предполагат, че събитието е преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на инфаркт на миокарда (ИМ) могат да включват:



- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гърдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, наличие на лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, безпокойство или задух;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

Тумори

Епидемиологични проучвания показват, че продължителната употреба на перорални контрацептиви представлява рисков фактор за рак на шийката на матката при жени с инфекция, предизвикана от човешкия палиломен вирус (HPV). Все пак още съществува несигурност дали това не е резултат от случайно припокриване с други рискови фактори (напр. различия в броя на сексуалните партньори или употребата на бариерни контрацептиви).

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че при жени, използващи понастоящем КХК има съвсем леко повишение на релативния риск ($RR = 1,24$) за възникване на рак на гърдата. Това повишение постепенно изчезва през следващите десет години след спиране употребата на КХК. Тъй като ракът на гърдата е много по-рядък при жени под 40 години, то повишаването на случаите на диагностициран рак на гърдата сред жени, които употребяват или са преустановили наскоро приема на КХК е по-малко в сравнение с общия риск за рак на гърдата. Тези проучвания не дават сигурни доказателства за причинно-следствена връзка. Наблюдаваният модел на повишаване на риска може да се дължи на по-ранното диагностициране, при жените които са употребявали КХК, поради биологичният ефект на КХК или на комбинацията от двете. Най-често ракът на гърдата, диагностициран при жени, които употребяват КХК, е в по-малко напреднал стадий, отколкото при тези, които не употребяват КХК.

При жени, употребяващи КХК много рядко се съобщава за случаи на доброкачествени тумори на черния дроб, а още по-рядко за злокачествени чернодробни тумори. Само в изолирани случаи те са станали причина за живото-застрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. Когато при жена приемаща КХК се появи остра болка, локализирана в горната част на корема, увеличение на черния дроб или симптоми на интраабдоминален кръвоизлив, в диференциалната диагноза трябва да се има предвид и чернодробен тумор.

Други състояния

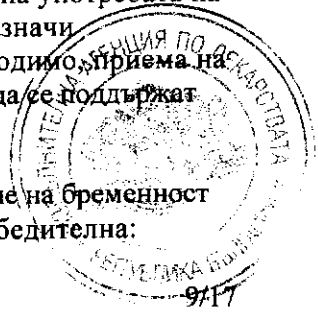
Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиоедем или да влошат неговите симптоми.

При жени с хипертриглицеридемия или фамилна обремененост за това, съществува повишен риск от поява на панкреатит при прием на КХК.

Въпреки, че при някои пациентки, приемащи КХК може да настъпи леко повишение на кръвното налягане, то клинично значимите промени са много редки. Не е установена връзка между употребата на КХК и клинично значима хипертония. Ако по време на употребата на КХК се появи клинично изразена хипертония, тогава лекарят трябва да назначи преустановяване приема на КХК и лечение на хипертонията. Ако е необходимо, приема на КХК може да бъде възстановен, ако чрез антихипертензивно лечение може да се поддържат нормални стойности на кръвното налягане.

Изброените по-долу състояния може да възникнат или да се обострят по време на бременност или прием на КХК, въпреки че връзката с приема на КХК не е достатъчно убедителна:



жълтеница и/или прурит, свързан с холестаза, образуване на камъни в жлъчката, порфирия, системен лупус еритематодес, хемолитично-уремичен синдром, хорея на Sydenham, гестационен херпес, загуба на слух в резултат на отосклероза.

При остри или хронични разстройства на чернодробната функция може да е необходимо преустановяване приема на КХК до нормализиране на маркерите на чернодробната функция. Повторната поява на холестатична жълтеница, която се е появила първо по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони, налага приемът на КХК да бъде преустановен.

Въпреки че КХК може да окажат влияние върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателства за нужда от промяна в терапевтичния режим на диабетички, приемащи КХК. Въпреки това, жените диабетици трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на употребата на КХК.

Съществува зависимост между приема на КХК и болестта на Crohn или улцерозен колит.

Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за chloasma gravidarum. Тези жени трябва да избягват излагането на слънце или ултравиолетова светлина, докато приемат КХК.

Медицински преглед/консултация

Преди започване или подновяване на приема на Регулон трябва да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и трябва да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед, ръководен от противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията за венозна и артериална тромбоза, включително риска при Регулон, сравнен с този при другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се прави в случай на съмнение за тромбоза.

Жената трябва също да бъде инструктирана внимателно да прочете листовката за потребителя и да се придържа към дадените съвети. Честотата и естеството на прегледите трябва да се основават на установените практически указания и да се адаптират за всяка отделна жена.

Жените трябва да се информират, че хормоналните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други болести, предавани по полов път.

Понижена ефективност

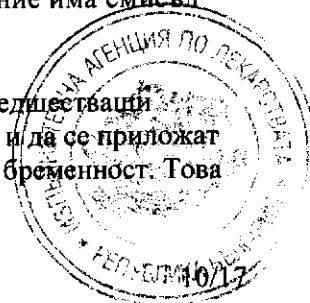
Ефективността на КХК може да бъде понижена в случаите на пропускане на таблетки (вж. точка 4.2), при гастро-интестинални смущения (вж. точка 4.2) или едновременно прием на някои други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Не трябва да се използват билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) докато се приемат Регулон, поради риск от понижени плазмени концентрации и намаляване на клиничните ефекти на Регулон (вж. точка 4.5).

Понижен контрол върху цикъла

По време на приема на който и да е КХК, е възможно появата на нередовно кръвотечение (зацапване или пробивно кървене), особено през първите месеци на неговата употребата. Поради това, оценката на всяко неправилно кръвотечение има смисъл само ако се направи след адаптационен период от около три цикъла.

Ако нередовното кръвотечение продължи или се появи за първи път след предишния редовни цикли, е необходимо да се търсят причини, които не са хормонални и да се приложат подходящи диагностични методи за изключване на злокачествен процес или бременност. Това може да включва и кюретаж.



При някои жени може да не настъпи кървене при прекъсване на приема по време на седемдневния период без прием на таблетки. Ако КХК е бил приеман според указанията описани в точка 4.2, е малко вероятно жената да е бременна. Ако обаче КХК не е бил приеман според тези указания преди първото ненастъпило отпадно кървотечение или ако не настъпят две отпадни кървотечения, трябва да се изключи възможна бременност, преди да се продължи с приема на КХК.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

При консултиране за избор на контрацептивен(ни) метод(и), трябва да се вземе под внимание цялата информация посочена по-горе.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия

Забележка: Информацията за предписване на едновременно приеманите лекарства, трябва да бъде предварително обсъдена, за да се намерят възможните взаимодействия.

Ефект на други лекарствени продукти върху Регулон

Взаимодействията могат да възникнат с лекарства или растителни продукти, индуциращи микрозомални ензими, **особено цитохром Р450 изоензимите (CYP)**, което може да доведе до повишен клирънс на половите хормони и може да доведе до пробивно кървене и/или на неуспех на контрацептивната защита.

Начин на действие

Ензимна индукция вече може да се наблюдава след няколко дни на лечение. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След преустановяване на лекарствена терапия, ензимната индукция може да се поддържа за около 4 седмици.

Краткосрочно лечение

Жени, които са на лечение с лекарства, индуциращи ензими трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция като допълнение на КОК. Бариерен метод трябва да бъде използван през цялото време на едновременното приложение на лекарственият продукт и в продължение на 28 дни след прекратяване на приема му.

Ако лекарственото лечение продължи и след края на таблетките в опаковката на КОК, следващата КОК опаковка трябва да се започне веднага след предишната, без обичайния интервал без таблетки.

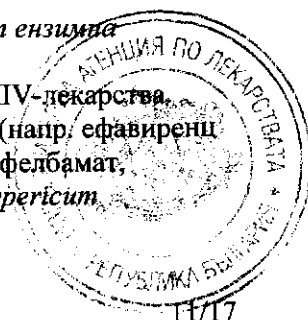
Дългосрочно лечение

За жени, които са на продължително лечение с активни вещества, индуциращи чернодробните ензими, се препоръчва друг надежден, нехормонален метод на контрацепция.

Следните взаимодействия се съобщават в литературата.

Вещества увеличаващи клирънса на КОК (намалена ефективност на КОК от ензимна индукция)

Барбитурати, фенитоин, примидон, бозентан, карбамазепин, рифампицин и HIV-лекарства (напр. ритонавир), и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц и невирапин), и евентуално също така окскарбазепин, топирамат, рифабутин, фелбамат, гризеофулвин и продукти, съдържащи билковия продукт жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).



Вещества с променливи ефекти върху клирънса на КОК

Когато се прилага едновременно с КХК, много комбинации от HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. невирапин), включително комбинации с HCV инхибитори (напр. боцепревир, телапревир) могат да повишат или понижат плазмената концентрация на прогестогени, включително етоногестрел или естрогени. В някои случаи нетният ефект от тези промени може да бъде клинично значим.

Поради това, трябва да се направи справка с продуктовата информация на едновременно приеманите лекарства срещу HIV/HCV инхибитори, за да се установят потенциалните взаимодействия и всички свързани с това препоръки. В случай на съмнение, допълнителен бариерен метод за контрацепция трябва да се използва от жени на протеазен инхибитор или не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза.

Вещества намаляващи клирънса на Регулон (ензимни инхибитори)

Клиничната значимост на възможните взаимодействия с ензимни инхибитори остава неизвестна. Едновременният прием на мощни (напр. котоконазол, итраконазол, кларитромицин) или умерени (напр. флуконазол, дилтиазем, еритромицин) CYP 3A4 инхибитори може да повиши серумните концентрации на естрогени или прогестагени, включително етоногестрел. Етороксиф в дози от 60 до 120 mg дневно повишава плазмените концентрации на етинилестрадиол съответно 1,4 до 1,6 пъти при едновременно приложение с комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ 0,035 mg етинилестрадиол.

Ефект на Регулон върху други лекарствени продукти

Пероралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на определени други лекарствени продукти. В следствие на това, плазмените и тъканните концентрации могат да се повишат (напр. циклоспорин) или понижат (напр. ламотрижин).

Клиничните данни показват, че етинилестрадиол инхибира клирънса на CYP1A2 субстратите, водещи до слабо (напр. теофилин) или умерено (напр. тизанидин) повишаване на плазмените концентрации.

Фармакодинамични взаимодействия

По време на клинични изпитвания при пациенти, лекувани срещу инфекция с вируса на хепатит С (HCV) с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, с или без рибавирин, повишения на трансаминазите (АЛТ) повече от 5 пъти горната граница на нормата (ГГН) се срещат значително по-често при жени, използващи лекарства с етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Също така, при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, се наблюдават повишения на АЛТ при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като КХК (вж. точка 4.3). Поради това жените, използващи Регулон, трябва да преминат към алтернативен метод на контрацепция (напр. само с прогестерон или нехормонални методи) преди да започнат лечение с тези комбинации от лекарства. Може да се започне прием на Регулон 2 седмици след завършването на лечението с тези комбинации от лекарства.

Лабораторни изследвания

Употребата на контрацептивни стероиди може да окаже влияние върху някои лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на чернодробната, тироидната, надбъбречната и бъбречна функция, плазмените нива на (транспортните) протеини, напр. кортикостероид свързващ глобулин и липид/липопротеиновите фракции, параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри, касаещи коагулацията и фибринолизата. Като цяло промените остават в порядъка на нормалните граници.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Не се препоръчва употребата на Регулон по време на бременност.

Ако по време на употребата на Регулон, настъпи бременност, трябва да се прекрати по-нататъшната употреба на продукта.

Все пак повечето епидемиологични проучвания показват, че не съществува повишен риск за вродени дефекти при деца, чиито майки са приемали КХК преди да забременеят, както и тератогенен риск при деца, чиито майки са приемали КХК в първите месеци на бременността преди установяването ѝ.

При възобновяване на приема на Регулон трябва да се има предвид повишеният риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ) по време на следродовия период (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

КХК може да повлияят върху лактацията, тъй като намаляват количеството на кърмата и променят състава ѝ. Поради това не се препоръчва употребата на контрацептивни стероиди преди майката да е спряла да кърми детето си. Възможно е малко количество контрацептивни стероиди и/или техните метаболити да се екскретират чрез майчината кърма, но няма доказателства, че това може да се отрази неблагоприятно върху здравето на детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Регулон няма или има пренебрежимо малко влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Описание на избрани нежелани реакции

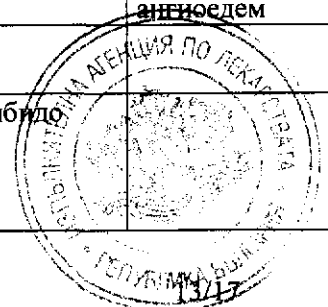
При жени, приемачи КХК, се наблюдава повишен риск от артериални и венозни тромбозни и тромбоемболични събития, включително миокарден инфаркт, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, които са разгледани подробно в точка 4.4.

При жени, употребяващи КХК, се съобщават други нежелани реакции: описани са по-подробно в точка 4.4.

Както при всички КХК, могат да се появят промени във вагиналното кървене, особено по време на първите месеца на приема. Те могат да включват промени в честотата (отсъствие, по-рядко, по-често или продължително), интензитета (намалено или увеличено) или продължителността на кървене.

Възможни нежелани лекарствени реакции, съобщени при жени, употребяващи Регулон или КХК са описани в таблицата по-долу¹. Всички НЛР са изброени според системо-органен клас и честота: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) и неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Обостряне на симптомите на наследствен и придобит ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето		Задържане на течности		
Психични нарушения	Депресивно настроение Промени в настроението	Понижено либидо	Повишено либидо	



Нарушения на нервната система	Главоболие	Мигрена		
Нарушения на очите			Непоносимост към контактни лещи	
Съдови нарушения			Венозна тромбоемболия (ВТЕ), Артериална тромбоемболия (АТЕ)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, Коремна болка	Повръщане, Диария		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, Уртикария	Еритема нодозум, Еритема мултиформе	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	Болка в гърдите, Чувствителност на гърдите	Увеличение на гърдите	Влагалищен секрет, Отделяне на секрет от гърдите	
Изследвания	Повишаване на телесното тегло		Намаляване на телесното тегло	

Използвани са най-подходящите MedDRA термини за описание на определените нежелани лекарствени реакции. Синонимите или свързаните състояния не са описани, но би трябвало също да се имат предвид.

Взаимодействия

Възможно е взаимодействията на други лекарствени продукти (ензимни индуктори) с перорални контрацептиви да доведат до пробивно кървене и/или неуспех на контрацептивната защита (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма данни за сериозни увреждащи ефекти при предозиране на продукта.

Симптомите, които могат да се появят при предозиране са: гадене, повръщане и при млади момичета - леко влагалищно кръвотечение. Няма специфични антидоти и по-нататъшното лечение трябва да е симптоматично.

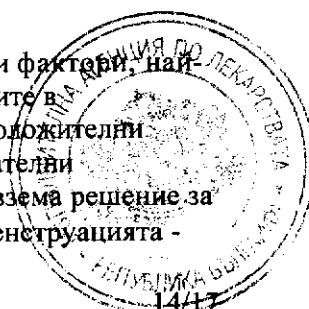
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на половата система, хормонални контрацептиви за системно приложение; прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации
АТС код: G03AA09

Механизъм на действие

Контрацептивният ефект на КХК се основава на взаимодействието на различни фактори, най-важните от които се приема, че са инхибирането на овулацията и промените в цервикалната секреция. Освен предпазване от бременност, КХК има и други положителни ефекти, които е полезно да се знаят и да се отчитат заедно с възможните отрицателни въздействия (вж. точки „Предупреждения” и „Нежелани реакции”), когато се взема решение за избор на контрацептивен метод. Менструалният цикълът става по-редовен, менструацията -



по-малко болезнена, а кръвотечението - по-слабо. Последното може да стане причина за по-рядко възникване на желязо-дефицитна анемия. От друга страна установено е, че намалява рискът от рак на ендометриума и яйчниците. Освен това при употребата на високо дозирани КХК (0,050 mg етинилестрадиол) се намалява честотата на яйчниковите кисти, тазово-възпалителната болест, доброкачествените тумори на гърдата и ектопичната бременност. Все още не е потвърдено дали това важи и за ниско дозираните КХК.

Педиатрична популация

Няма налични клинични данни за ефикасността и безопасността при юноши под 18 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дезогестрел

Абсорбция

Приложен орално, дезогестрел се абсорбира бързо и напълно и се превръща в етоногестрел. Максималната серумна концентрация се достига за около 1,5 часа след поглъщането. Бионаличността е 62-81%.

Разпределение

Етоногестрелът е свързан със серумния албумин и глобулина, свързващ половите хормони (SHBG). Само 2-4 % от общата серумна концентрация на лекарството е под форма на свободен стероид, като 40-70 % се свързват специфично с SHBG. Обусловеното от етинилестрадиола повишение на SHBG оказва влияние върху разпределението на серумните протеини, предизвиквайки повишаване на фракцията, свързана със SHBG, а фракцията, свързана с албумина намалява. Обемът на разпределение на дезогестрел е 1,5 L/kg.

Биотрансформация

Етоногестрелът се метаболизира изцяло по познатите пътища на метаболизиране на стероидите. Скоростта на клирънс е 2 ml/min/kg. Не се установява взаимодействие с прилагания едновременно етинилестрадиол.

Елиминиране

Серумните нива на етоногестрела се понижават в две фази. Крайната фаза на отстраняване се характеризира с приблизително 30 часа полу-живот. Дезогестрел и метаболитите му се екскретират чрез урината и жлъчката в съотношение 6:4.

Състояния на равновесие

Фармакокинетиката на етоногестрела се влияе от нивата на SHBG, които се повишават трикратно от етинилестрадиол. В последователния дневен прием, серумното ниво на продукта се увеличава два до три пъти, достигайки състояние на равновесие по време на втората част от терапевтичния цикъл.

Етинилестрадиол

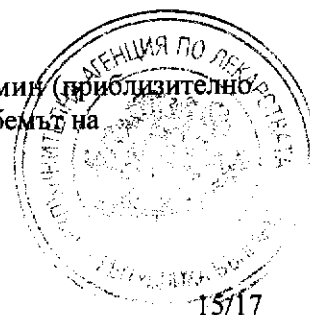
Абсорбция

Приложен орално се абсорбира бързо и напълно. Максималната серумна концентрация се достига за около 1-2 часа. Абсолютната бионаличност като резултат от пре-системната конюгация и първоначалния метаболизъм, е приблизително 60%.

Разпределение

Етинилестрадиол е силно, но неспецифично свързан със серумния албумин (приблизително 98,5 %) и предизвиква повишение на серумната концентрация на SHBG. Обемът на разпределение на етинилестрадиол е определен около 5 L/kg.

Биотрансформация



Етиниелестрадиол се подлага на пре-системна конюгация както в мукозата на тънкото черво така и в черния дроб. Първоначално етиниелестрадиол се метаболизира чрез процеса на ароматна хидроксилация, в резултат на която се получават много разнообразни хидроксилирани и метилирани метаболити, които са представени като свободни метаболити и като конюгати с глюкурониди и сулфат. Скоростта на метаболитния клирънс е около 5 mL/min/kg.

In vitro, етиниелестрадиол е обратим инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, и ACE инхибитор на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Елиминиране

Серумните нива на етиниелестрадиол се понижават в две фази, крайната фаза на отстраняване се характеризира с полуживот приблизително 24 часа. Непромененото лекарство не се екскретира; метаболитите на етиниелестрадиола се екскретират чрез урината и жлъчката в съотношение 4:6. Полуживотът на метаболитната екскреция е около 1 ден.

Състояния на равновесие

Равновесното състояние се постига след 3-4 дни, когато серумните концентрации на продукта са по-високи с 30-40% в сравнение с тези при единичен прием.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на конвенционални проучвания с прием на многократни дневни дози за определяне на токсичност, ембриотоксичност, карциногенен потенциал и токсичност за репродуктивната способност, показват че няма данни за възможен риск при хора. Въпреки това, трябва да се има предвид, че половите стероиди могат да стимулират растежа на някои хормон-зависими тъкани и тумори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

α-токоферол,
магнезиев стеарат,
силициев диоксид,
колоиден безводен,
стеаринова киселина,
повидон, картофено нишесте,
лактоза монохидрат.

Покритие:

Пропиленгликол,
макрогол 6000,
хипромелоза.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лакирано, напечатано, твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC/PVDC фолио за блистер. Блистерът съдържа 21 таблетки. Три блистерни ленти са опаковани в сгъваема картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900136

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

23.02.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

