

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Regulon

150 mikrogramov/30 mikrogramov filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje

150 mikrogramov dezogestrelu

30 mikrogramov etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom: Liek obsahuje 64,3 mg laktózy (v podobe monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele alebo skoro biele okrúhle obojstranne vypuklé filmom obalené tablety s priemerom približne 6 mm, označené P8 na jednej a RG na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Regulon sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní Regulonu porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať Regulon

Tablety sa musia užívať v poradí vyznačenom na balení, každý deň v približne rovnakom čase, v prípade potreby s malým množstvom tekutiny. Jedna tableta denne sa má užívať počas 21 po sebe nasledujúcich dní. Každé ďalšie balenie sa začína užívať po 7-dňovom intervale bez užívania tabliet, počas ktorého sa zvyčajne objaví krvácanie z vysadenia. Zvyčajne sa začne na 2.-3. deň po užití poslednej tablety a nemusí sa skončiť do začiatku užívania nového balenia.

Ako začať užívať Regulon

Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie (počas posledného mesiaca)

Tablety sa majú začať užívať v 1. deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. prvý deň jej menštruačného krvácania). Možno začať aj na 2. až 5. deň, ale počas prvého cyklu sa odporúča v priebehu prvých 7 dní užívania tabliet navyše používať bariérovú metódu antikoncepcie.

Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive (COC)), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast')

Žena má začať užívať Regulon podľa možnosti v deň po užití poslednej účinnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predchádzajúcej CHC, ale najneskôr v deň nasledujúci po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo intervale užívania placebo tabliet predchádzajúcej CHC. V prípade, že žena používa vaginálny krúžok alebo transdermálnu náplast', má začať užívať Regulon podľa možnosti v deň odstránenia krúžku alebo náplasti, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

Pokiaľ žena používala predchádzajúcu metódu správne a je zrejmé, že nie je tehotná, môže prejsť zo svojej predchádzajúcej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie v ktorýkoľvek deň cyklu.

Interval bez hormónov predchádzajúcej antikoncepcie nemá byť nikdy dlhší, ako je jeho odporúčané trvanie.

Nie všetky antikoncepčné metódy (transdermálna náplast', vaginálny krúžok) musia byť uvedené na trh vo všetkých krajinách Európskej únie.

Prechod z antikoncepčnej metódy obsahujúcej výlučne gestagén (minitableta, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS)

Žena môže v ktorýkoľvek deň prejsť z minitablety (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekčnej formy vtedy, keď sa má podať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch počas prvých 7 dní užívania tabliet sa má odporučiť navyše používať bariérovú metódu antikoncepcie.

Po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať s užívaním ihneď. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.

Po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri

Pre dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Ženám sa má odporučiť, aby začali s užívaním v 21. až 28. dni po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak sa začne užívanie neskôr, žene sa má odporučiť počas prvých 7 dní užívania tabliet navyše používať bariérovú metódu antikoncepcie. Ak však už došlo k pohlavnému styku, pred začatím užívania CHC sa má vylúčiť gravidita alebo počkať na jej prvé menštruačné krvácanie.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa žena oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety **o menej ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu, len čo si na to spomenie a ostatné tablety má užívať vo zvyčajnom čase.

Ak sa oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety **o viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup po vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledovnými dvoma základnými pravidlami:

1. užívanie tabliet nesmie byť nikdy prerušené na dlhšie ako 7 po sebe nasledujúcich dní,
2. na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá je nevyhnutné neprerušené užívanie tabliet počas 7 dní.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné odporúčania:

1. týždeň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet v jej zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich 7 dňoch bariérovú metódu, akou je kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, musí sa zväžiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k fáze bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

2. týždeň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet v jej zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak to tak však nebolo alebo ak vynechala viac ako jednu tabletu, musí sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas 7 dní.

3. týždeň

Riziko zníženia spoľahlivosti je vysoké z dôvodu blížiaceho sa intervalu bez užívania tabliet. Aj tak však možno upravením schémy užívania tabliet predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledovných možných postupov nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, musí žena zvoliť prvú z nasledovných dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepčné opatrenia počas nasledujúcich 7 dní.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet naraz. Potom pokračuje v užívaní tabliet v jej zvyčajnom čase. Nasledujúce balenie sa musí začať užívať, len čo sa dokončí užívanie terajšieho balenia, t. j. medzi baleniami nesmie byť prestávka. Žena pravdepodobne nebude mať krvácanie z vysadenia až do doužívania druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet terajšieho balenia. Potom má nasledovať interval bez užívania tabliet 7 dní, vrátane dní, keď vynechala tablety a následne pokračovať v užívaní nasledujúceho balenia.

Ak žena vynechala tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia počas prvého normálneho intervalu bez užívania tabliet, musí sa zvážiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažnej gastrointestinálnej poruchy môže byť absorpcia liečiv neúplná a musia sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

Ak sa v priebehu 3 – 4 hodín po užití tablety objaví vracanie, musí sa postupovať ako pri vynechaní tabliet, ako sa uvádza v časti 4.2. Ak žena nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyše tabletu (tablety) z ďalšieho balenia.

Ako posunúť alebo ako oddialiť krvácanie

Oddialenie menštruácie nie je indikáciou tohto lieku. Ak je však potrebné vo výnimočných prípadoch menštruáciu oddialiť, má žena pokračovať ďalším balením Regulonu a vynechať interval bez užívania tabliet. Oddaľovať menštruáciu možno podľa potreby až do doužívania tabliet z druhého balenia. Počas oddialenia sa u ženy môže vyskytnúť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Pravidelné užívanie Regulonu sa obnoví po zvyčajnom intervale 7 dní bez užívania tabliet.

Na posunutie menštruácie na iný deň týždňa, než je žena navyknutá podľa terajšej schémy, jej možno poradiť, aby skrátila nasledujúci interval bez tabliet o toľko dní, koľko si želá. Čím bude interval kratší, tým je vyššie riziko, že nebude mať krvácanie z vysadenia a počas užívania nasledujúceho balenia sa u nej môže vyskytnúť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie (tak ako pri oddialení menštruácie).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Regulonu u dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa takýto stav vyskytne prvýkrát počas užívania CHC, musí sa CHC bezodkladne vysadiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálneho tromboembolizmu, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Pankreatitída prítomná alebo v anamnéze, ak je spojená so závažnou hypertriglyceridémiou.
- Ťažké ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na referenčné hodnoty.
- Existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze.
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka).
- Hyperplázia endometria.
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Gravidita alebo podozrenie na ňu.
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Regulon je kontraindikovaný na súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania Regulonu sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Regulonu.

Poruchy obehu

Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, také ako Regulon, môžu zvyšovať toto riziko až dvojnásobne. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní CHC, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa¹, že VTE sa v priebehu jedného roka vyskytne u približne 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dezogestrel, v porovnaní so 6² ženami, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet VTE v priebehu jedného roka nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

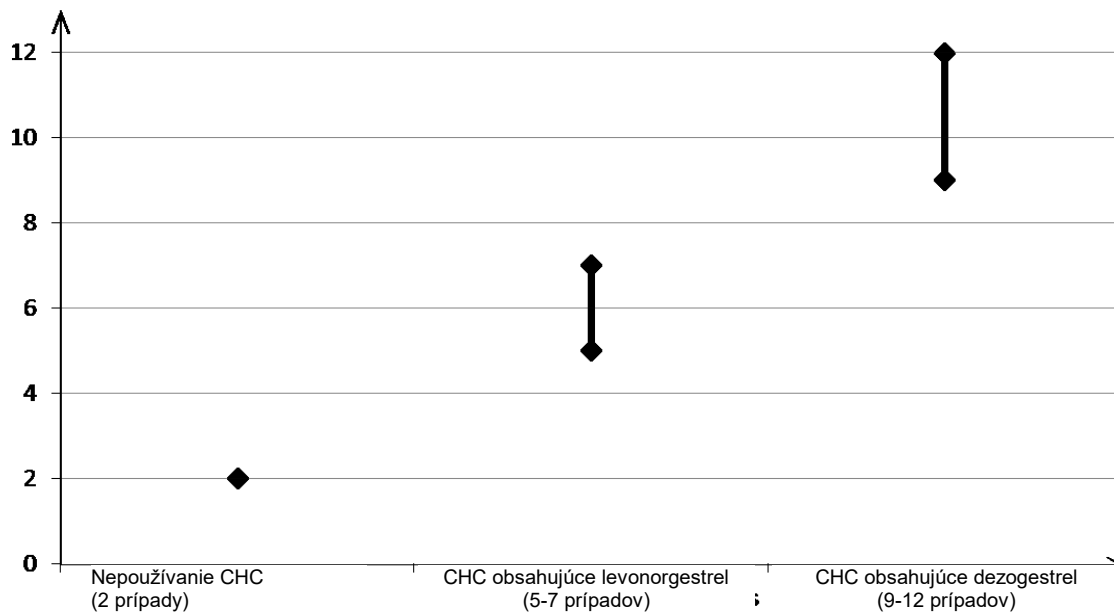
VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

¹ Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel.

² Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

Počet prípadov VTE



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Regulon je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa používanie Regulonu nepreruší včas, má sa

Poznámka: dočasná imobilizácia, vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní akejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový <i>lupus erythematosus</i> , hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilitate, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoj alebo pri chôdzi,
- pocit zvýšeného tepla v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebravaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Regulon je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade

sa má zväžiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Positívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový <i>lupus erythematosus</i> .

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (myocardial infarction, MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažobu, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Tumory

Epidemiologické štúdie naznačujú, že dlhodobé užívanie perorálnej antikoncepcie u žien infikovaných ľudským papilomavírusom (human papillomavirus, HPV) predstavuje rizikový faktor vzniku rakoviny krčka maternice. Naďalej však existujú pochybnosti, do akej miery sú tieto zistenia ovplyvnené dlhodobým správaním (napr. rozdielmi v počte sexuálnych partnerov alebo v použití bariérovej antikoncepcie).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií zaznamenala, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) výskytu rakoviny prsníka diagnostikovanej u žien, ktoré v súčasnosti užívajú kombinovanú perorálnu antikoncepciu (COC). Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kausalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo kombináciou oboch.. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich CHC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich CHC sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

Iné stavy

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému.

Ženy s hypertriglyceridémiou alebo s jej výskytom v rodinnej anamnéze môžu mať počas užívania CHC zvýšené riziko vzniku pankreatitídy.

Aj keď u mnohých žien používajúcich CHC sa hlásilo mierne zvýšenie tlaku krvi, klinicky významné vzostupy sú zriedkavé. Vzťah medzi používaním CHC a klinickou hypertenziou sa nezistil. Ak sa však v priebehu používania CHC rozvinie trvalá klinicky významná hypertenzia, je na uvážení lekára, či CHC vysadí a lieči hypertenziu. Ak lekár uzná za vhodné, je možné CHC znovu nasadiť po dosiahnutí normálnych hodnôt tlaku krvi antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a používaním CHC sa zaznamenal výskyt alebo zhoršenie nasledovných stavov: žltáčka a/alebo pruritus súvisiace s cholestázou; tvorba žlčových kameňov; porfýria; systémový *lupus erythematosus*; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; gestačný herpes; strata sluchu spojená s otosklerózou.

Akútna alebo chronická porucha funkcie pečene si môže vyžadovať prerušenie používania CHC, kým sa markery pečeňových funkcií nevrátia do normálu. Opakovaný výskyt cholestatickej žltáčky, ktorá sa vyskytla prvýkrát počas gravidity alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžaduje prerušenie používania CHC.

Hoci CHC môžu mať účinok na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, neexistuje dôvod na zmenu terapeutického režimu u žien s diabetes mellitus používajúcich CHC. Ženy s diabetes mellitus však počas používania CHC musia byť starostlivo sledované.

S používaním CHC môže mať súvislosť Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

Príležitostne sa môže vyskytnúť chloazma, najmä u žien s výskytom *chloasma gravidarum* v anamnéze. Ženy so sklonom ku chloazme sa počas používania CHC nemajú vystavovať pôsobeniu slnečného alebo ultrafialového žiarenia.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Pri poskytovaní poradenstva pri voľbe antikoncepcnej metódy sa majú zobrať do úvahy všetky vyššie uvedené informácie.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Regulonu sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venózne a arteriálnej trombóze, vrátane rizika používania Regulonu v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť CHC sa môže znížiť v prípade napr. vynechania tabliet (časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (časť 4.2) alebo súbežného užívania liekov, ktoré znižujú plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu a/alebo etonogestrelu, aktívneho metabolitu dezogestrelu (časť 4.5).

Počas užívania Regulonu sa nesmú užívať rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) z dôvodu rizika zníženia plazmatických koncentrácií a znížených klinických účinkov Regulonu (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

Pri všetkých CHC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), najmä počas prvých mesiacov užívania. Preto posúdenie akéhokoľvek nepravidelného krvácania je relevantné iba po adaptačnom období, ktoré trvá približne tri cykly.

Ak nepravidelnosti krvácania pretrvávajú alebo sa vyskytujú po predchádzajúcich pravidelných cykloch, majú sa vziať do úvahy nehormonálne príčiny krvácania a na vylúčenie malignity alebo gravidity sú indikované adekvátne diagnostické postupy. Medzi ne môže patriť kyretáž.

U niektorých žien sa počas intervalu bez užívania tabliet nemusí vyskytnúť krvácanie z vysadenia. Ak sa CHC používali podľa pokynov opísaných v časti 4.2, nie je pravdepodobné, že by žena bola gravidná. Ak sa však tablety neužívali podľa týchto pokynov pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, pred ďalším používaním CHC sa musí vylúčiť gravidita.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Pri poradenstve pri výbere antikoncepcnej metódy (metód) je potrebné vziať do úvahy všetky vyššie uvedené informácie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Informácia o predpise súbežnej liečby sa má skonzultovať, aby sa identifikovali možné interakcie.

Vplyv iných liekov na Regulon

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi alebo rastlinnými prípravkami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, zvlášť **izoenzýmy cytochrómu P450 (CYP)**, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas asi 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia.

Ak súbežná liečba trvá aj po doužívaní tabliet z blistra COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa musí začať hneď, bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám, dlhodobo liečeným liečivami indukujúcimi enzýmy, sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, hydantoíny, primidón, rifampicín, rifabutín a liečivá určené na liečbu HIV, inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir) a nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (napr. nevirapín a efavirenz) a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz (napr. nelfinavir) a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (napr. nevirapín) a/alebo kombinácie s HCV inhibítormi (napr. boceprevir, telaprevir), môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa s písomnou informáciou súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov)

Klinická významnosť potenciálnych interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznáma. Súbežné podávanie silných (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín) alebo stredne silných (napr. flukonazol, diltiazem, erytromycín) inhibítorov CYP3A4 môže zvyšovať sérové koncentrácie estrogénov alebo gestagénov, vrátane etonogestrelu.

Pri súbežnom podávaní CHC obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu preukázali dávky etorikoxibu 60 až 120 mg/deň zvýšenie plazmatickej koncentrácie etinylestradiolu 1,4 až 1,6-násobne, v tomto poradí.

Vplyv Regulonu na iné lieky

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvniť metabolizmus určitých iných liečiv. Podľa toho sa môžu koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens liečiv CYP1A2, čo vedie k slabému (napr. teofylín) alebo stredne silnému (napr. tizanidín) zvýšeniu ich plazmatických koncentrácií.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi, ktoré obsahujú ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu, sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo signifikantne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Používateľky Regulonu preto musia pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba progestagén alebo nehormonálne metódy). Regulon sa môže opätovne začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Laboratórne analýzy

Užívanie antikoncepčných steroidov môže mať vplyv na výsledky istých laboratórných analýz, vrátane biochemických parametrov funkcie pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek, plazmatických hladín (transportných) proteínov, napr. globulín viažuci kortikosteroidy a frakcie lipidov/lipoproteínov, parametre metabolizmu uhlíkovodíkov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny sa zvyčajne pohybujú v medziach normálnych referenčných laboratórných hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Regulon nie je indikovaný v gravidite. Ak žena počas liečby Regulonom otehotnie, užívanie sa musí ukončiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie však neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali CHC pred graviditou, ani teratogénny vplyv v prípade, že CHC boli neúmyselne užívané v ranej gravidite.

Pri opätovnom začatí užívania Regulonu treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2. a 4.4).

Dojčenie

CHC môžu ovplyvniť laktáciu, nakoľko môžu znížiť množstvo a zmeniť zloženie materského mlieka. Preto sa užívanie CHC všeobecne neodporúča, až pokiaľ dojčiaca matka dieta úplne neodstaví. Do mlieka sa vylučujú malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov, nie je však dôkaz, že to negatívne ovplyvňuje zdravie dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nepozorovali sa žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózneho trombozy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Ďalšie nežiaduce účinky sa zaznamenali u žien používajúcich CHC. Tieto sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Ako u všetkých CHC, aj u Regulonu sa môžu vyskytnúť zmeny v schéme vaginálneho krvácania, zvlášť počas prvých mesiacov používania. Tieto môžu zahŕňať zmeny vo frekvencii krvácania (chýbanie, menej časté, častejšie alebo kontinuálne), intenzite (zoslabené alebo zosilnené) alebo trvaní.

Možné príbuzné nežiaduce účinky, ktoré sa zaznamenali u užívateľiek Regulonu alebo užívateľiek CHC všeobecne sú vymenované v nižšie uvedenej tabuľke 1. Všetky ADR sú vymenované podľa triedy orgánového systému a frekvencie; časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	exacerbácia symptómov dedičného a získaného angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy		zadržiavanie tekutín		
Psychické poruchy	depresia, zmeny nálady	zníženie libida	zvýšenie libida	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	migréna		
Poruchy oka			intolerancia kontaktných šošoviek	
Poruchy ciev			venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, bolesť brucha,	vomitus, hnačka		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, žihľavka	<i>erythema nodosum</i> , <i>erythema multiforme</i>	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov	zväčšenie prsníkov	vaginálny výtok, výtok z prsníkov	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie telesnej hmotnosti		zníženie telesnej hmotnosti	

Na opis určitých nežiaducich reakcií je použitý najvhodnejší MedDRA termín. Podobné stavy alebo stavy príbuzné vyššie uvedeným nie sú vymenované, ale musia sa vziať do úvahy.

Interakcie

Interakcie iných liekov (induktorov enzýmov) s perorálnou antikoncepciou môžu viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú správy o závažných škodlivých účinkoch predávkovania. Symptómy, ktoré sa v tomto prípade môžu vyskytnúť, sú: nauzea, vracanie a mierne vaginálne krvácanie. Neexistujú žiadne antidotá a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie
ATC kód: G03AA09

Mechanizmus účinku

Antikoncepcný účinok CHC sa zakladá na interakcii rôznych faktorov, z ktorých najdôležitejšie sú inhibícia ovulácie a zmeny v sekréte krčka maternice. Okrem ochrany pred graviditou majú CHC niekoľko pozitívnych vlastností, ktoré môžu byť popri negatívnych vlastnostiach (pozri Upozornenia, Nežiaduce účinky) užitočné pri voľbe metódy kontroly počatia. Cyklus je pravidelnejší a menštruácia je často menej bolestivá a krvácanie je miernejšie. Miernejšie krvácanie môže mať za následok zníženie výskytu nedostatku železa. V najväčšom multicentrickom skúšaní (n=23 258 cyklov) bol nekorigovaný Pearl index odhadnutý na 0,1 (95 % konfidenčného intervalu 0,0-0,3). Navyše 4,5 % žien hlásilo neprítomnosť krvácania z vysadenia a 9,2 % hlásilo výskyt nepravidelného krvácania po 6 liečebných cykloch.

Regulon je CHC s etinylestradiolom a progestogénom dezogestrelom.

Etinylestradiol je dobre známy syntetický estrogén.

Dezogestrel je syntetický progestogén. Po perorálnom podaní má silný inhibičný účinok na ovuláciu. Pri použití CHC s vyššou dávkou (0,050 mg etinylestradiolu) je riziko rakoviny endometria a vaječníkov znížené. Či sa to tiež vzťahuje na nižšie dávkové CHC je ešte potrebné potvrdiť.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti u dospievajúcich do 18 rokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dezogestrel

Absorpcia

Po perorálnom podaní Regulonu sa dezogestrel rýchlo absorbuje a mení na 3-keto-dezogestrel. Najvyššie plazmatické hladiny sa dosahujú po 1,5 hodine. Absolútna biologická dostupnosť 3-keto-dezogestrelu je 62-81 %.

Distribúcia

3-keto-dezogestrel sa z 95,5-99 % viaže na bielkoviny plazmy, najmä albumín a globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG; sex hormone-binding globulin). Etinylestradiolom navodené zvýšenie SHBG ovplyvňuje množstvo väzieb aj distribúciu 3-keto-dezogestrelu do plazmatických bielkovín. Dôsledkom toho sa koncentrácia 3-keto-dezogestrelu počas liečby pomaly zvyšuje až po dosiahnutie stabilizovaného stavu v priebehu 3-13 dní.

Biotransformácia

Prvá fáza metabolizmu dezogestrelu zahŕňa hydroxyláciu, katalyzovanú cytochrómom P-450 a následnú dehydrogenáciu na C3. Aktívny metabolit 3-keto-dezogestrelu sa ďalej redukuje, produkty degradácie sa konjugujú na sulfát a glukuronidy. Štúdie na zvieratách naznačujú, že enterohepatálny obeh nemá žiadny vzťah ku gestagénnej aktivite dezogestrelu.

Eliminácia

3-keto-dezogestrel sa vylučuje so stredným polčasom približne 31 hodín (24-38 hodín), plazmatický klírens kolíše od 5,0 do 9,5 l/hodinu. Dezogestrel a jeho metabolity sa vylučujú močom a stolicou, buď ako voľné steroidy alebo konjugáty. Pomer vylučovania medzi močom a stolicou je 1,5:1.

Rovnovážny stav

V podmienkach stabilizovaného stavu sú sérové hladiny 3-keto-dezogestrelu zvýšené dva- až trikrát.

Etinylestradiol

Absorpcia

Etinylestradiol sa rýchlo absorbuje a vrcholové plazmatické hladiny sa dosahujú po 1,5 hodine. Dôsledkom presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu je absolútna biologická dostupnosť 60 %. Dá sa očakávať, že s časom sa mierne zvýši plocha pod krivkou a C_{max} .

Distribúcia

Etinylestradiol sa viaže na bielkoviny plazmy z 98,8 %, takmer výlučne na albumín.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a aj v pečeni. Hydrolýzou priamych konjugátov etinylestradiolu s pomocou črevnej flóry vzniká etinylestradiol, ktorý sa môže reabsorbovať, a tým spustiť enterohepatálnu cirkuláciu. Primárna dráha metabolizmu etinylestradiolu je hydroxylácia, sprostredkovaná cytochrómom P-450, pri ktorej sú primárne metabolity 2-OH-EE a 2-metoxi-EE. 2-OH-EE sa ďalej metabolizuje na chemicky reaktívne metabolity.

Eliminácia

Etinylestradiol odchádza z plazmy s polčasom približne 29 hodín (26-33 hodín), plazmatický klírens kolíše od 10 do 30 l/hodinu. Konjugáty etinylestradiolu a jeho metabolitov sa vylučujú močom a stolicou (v pomere 1:1).

Rovnovážny stav

Podmienky stabilizovaného stavu sa dosahujú po 3 až 4 dňoch, kedy je hladina liečiva v sére približne o 30 až 40 % vyššia ako po podaní jedinej dávky.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie neodhalili iné účinky než tie, ktoré sa dajú vysvetliť na základe hormonálneho profilu Regulonu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

zemiakový škrob
kyselina stearová
racemický alfa-tokoferol
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
koloidný bezvodý oxid kremičitý

povidón K 30

Obal tablety:

hypromelóza
makrogol 6000
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC-hliníkové blistre s 21 tabletami v kalendárovom blistrovom páse, dostupné v baleniach s obsahom 1x21 alebo 3x21 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0121/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023