

Регулон

Склад:

діючі речовини: дезогестрел, етинілестрадіол; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить дезогестрелу 0,15 мг та етинілестрадіолу 0,03 мг;

допоміжні речовини: альфа-токоферол (all-rac- α -токоферол), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота стеаринова, повідон, крохмаль картопляний, лактози моногідрат;

склад оболонки: пропіленгліколь, макрогол 6000, гіпромелоза.

Лікарська форма

Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, діаметром близько 6 мм, з маркуванням «P8» з одного боку таблетки і «RG» – з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Гормональні контрацептиви для системного застосування, прогестогени та естрогени.

Код АТС G03A A09.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Регулон® – це комбінований гормональний контрацептивний препарат для перорального застосування, дія якого, полягає насамперед в інгібуванні гонадотропінів і пригніченні овуляції. Крім того, він уповільнює рух сперматозоїдів через цервікальний канал і перешкоджає імплантації заплідненої яйцеклітини.

Етинілестрадіол – синтетичний естроген.

Дезогестрел – синтетичний прогестоген, який після прийому внутрішньо виражено інгібує овуляцію, чинить виражену прогестагенну та антиестрогенну дію, не виявляє естрогенної активності і володіє слабкою андрогенною та анаболічною активністю.

Фармакокінетика

Дезогестрел

Всмоктування. Дезогестрел швидко та майже повністю всмоктується з подальшою трансформацією до 3-кето-дезогестрелу (етонгестрелу), який є біологічно активним метаболітом дезогестрелу. Максимальна

концентрація у плазмі (C_{max}) становить приблизно 2 нг/мл і досягається приблизно через 1,5 години (t_{max}). Біодоступність дезогестрелу становить 62-81 %.

Розподіл. 3-кето-дезогестрел добре зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами і з глобуліном, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Тільки 2-4 % від загальної кількості дезогестрелу у сироватці крові виявляється у вигляді вільних стероїдів, а 40-70 % специфічно зв'язані з ГЗСГ. Спричинене етинілестрадіолом збільшення концентрації ГЗСГ впливає на розподіл білків сироватки, що призводить до збільшення ГЗСГ-зв'язаної фракції та зниження фракції, зв'язаної з альбуміном. Очікуваний об'єм розподілу становить 1,5 л/кг.

Біотрансформація. Етоногестрел повністю розпадається відомими шляхами метаболізму стероїдів. Швидкість виведення метаболітів із сироватки крові становить приблизно 2 мл/хв/кг. Взаємодії етоногестрелу з етинілестрадіолом не виявлено.

Окрім 3-кето-дезогестрелу, який утворюється у печінці та у стінці кишечника, утворюються й інші метаболіти дезогестрелу: 3 α -ОН-дезогестрел, 3 β -ОН-дезогестрел, 3 α -ОН-5 α -Н-дезогестрел (так звані метаболіти фази I). Ці метаболіти не мають фармакологічної активності; вони послідовно перетворюються у полярні метаболіти, насамперед сульфати та глюкуроніди, частково шляхом кон'югації (метаболізм фази II).

Виведення. Середній період напіввиведення 3-кето-дезогестрелу – близько 30 годин. Метаболіти виводяться нирками та через кишечник у співвідношенні 6:4.

Рівноважний стан. На фармакокінетику етоногестрелу впливає вміст ГЗСГ у сироватці, який збільшується втричі при прийомі етинілестрадіолу. При щоденному прийомі рівноважний стан досягається у другій половині циклу, коли сироваткова концентрація етоногестрелу збільшується у 2-3 рази.

Етинілестрадіол

Всмоктування. Етинілестрадіол швидко і майже повністю всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) становить 80 пг/мл і досягається приблизно через 1-2 години (t_{max}). Біодоступність препарату внаслідок пресистемної кон'югації та ефекту першого проходження становить близько 60 %.

Розподіл. Етинілестрадіол майже повністю зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами, та активізує ГЗСГ у сироватці крові. Очікуваний об'єм розподілу етинілестрадіолу становить 5 л/кг.

Біотрансформація. Етинілестрадіол зазнає пресистемної кон'югації у слизовій оболонці тонкого кишечника і печінки. Етинілестрадіол в основному метаболізується шляхом ароматичного гідроксильовання, але при цьому утворюються і багато інших гідроксильованих і метильованих метаболітів, які виявляються у вигляді вільних метаболітів, а також у

вигляді кон'югованих сульфатів та глюкуронідів. Швидкість метаболічного кліренсу становить приблизно 5 мл/хв/кг.

Виведення. Період напіввиведення етинілестрадіолу становить близько 24 годин. Приблизно

40 % та 60 % виводиться нирками і через кишечник відповідно.

Рівноважний стан. Рівноважний стан досягається через 3-4 дні, коли концентрація препарату в сироватці крові приблизно на 30-40 % вища порівняно з одноразовою дозою.

Клінічні характеристики

Показання.

Пероральна контрацепція.

Перед призначенням препарату Регулон® слід оцінити наявні у жінки індивідуальні фактори ризику, особливо ті, що стосуються ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також порівняти ризик венозних тромбоемболічних ускладнень при прийомі препарату Регулон® із ризиком при прийомі інших комбінованих гормональних контрацептивів (КГК) (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати при станах, зазначених нижче. При виникненні такого стану вперше під час прийому КГК його застосування слід негайно припинити.

- Встановлена вагітність або можлива вагітність.
- Наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ).
- Венозна тромбоемболія на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)).
- Відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), недостатність антитромбіну III, недостатність протеїну С, недостатність протеїну S.
- Велике оперативне втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»).
- Високий ризик венозної тромбоемболії внаслідок наявності множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ).
- Наявність артеріальної тромбоемболії в даний час або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад, стенокардія).
- Цереброваскулярні захворювання – інсульт на даний час або в анамнезі, або продромальний стан (наприклад, транзиторна ішемічна атака (ТІА)).

- Встановлена спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт).
- Наявність в анамнезі мігрені з вогнищевими неврологічними симптомами.
- Високий ризик розвитку АТЕ внаслідок наявності множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або наявність одного з наступних серйозних факторів ризику:
- Наявність панкреатиту на даний час або в анамнезі, пов'язаного з тяжкою гіпертригліцеридемією.
- Наявність тяжкого захворювання печінки на даний час або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми.
- Наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (доброякісних або злоякісних).
- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів.
- Гіперплазія ендометрія.
- Вагінальна кровотеча невстановленої етіології.
- Наявність системного червоного вовчака нині або в анамнезі.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Регулон® протипоказаний для одночасного застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застереження. Для виявлення можливих лікарських взаємодій слід враховувати інформацію, що міститься в інструкціях для медичного застосування інших препаратів, які застосовуються одночасно.

Фармакодинамічні взаємодії

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, із рибавірином або без нього, може збільшити ризик підвищення АЛТ (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Пацієнткам, які застосовують препарат Регулон®, слід перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад, на контрацептивні препарати, що містять тільки прогестаген або негормональні методи) до початку терапії за схемою застосування комбінованих препаратів. Прийом препарату Регулон® можна відновити через 2 тижні після завершення терапії за схемою застосування комбінованих препаратів.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на Регулон®

Можлива взаємодія з лікарськими засобами, що індукують мікосомальні ферменти, в результаті чого може збільшуватися кліренс статевих гормонів, що може призвести насамперед до виникнення проривних кровотеч та/або неефективності контрацептивного засобу.

Тактика

Індукція ферментів може спостерігатися вже через кілька днів прийому. Максимальна індукція ферментів зазвичай спостерігається протягом декількох тижнів. Після відміни препарату індукція ферментів може зберігатися до 4 тижнів.

Короткострокове лікування

Жінкам, які застосовують препарати-індуктори ферментів, додатково до КПК рекомендується тимчасово використовувати бар'єрний метод контрацепції або інший метод контрацепції. Бар'єрний метод контрацепції слід використовувати протягом всього періоду супутньої терапії і ще протягом 28 днів після її припинення. Якщо застосування препарату-індуктора триває після прийому останньої таблетки КПК з поточної упаковки, слід почати прийом таблеток з нової упаковки без звичної перерви у прийомі.

Довгострокове лікування

Жінкам, які отримують довготривалу терапію препаратами, що індукують ферментну систему печінки, рекомендовано використовувати інший негормональний надійний метод контрацепції.

У літературі описані такі взаємодії:

– Субстанції, що призводять до збільшення кліренсу КПК (зниження ефективності КПК за рахунок індукції ферментів), наприклад: барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин, рифабутин і препарат для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) ритонавір, невірапін і ефавіренз, можливо, також фелбамат, гризеофульвін окскарбазепін, топірамат та препарати, що містять звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum*).

– Субстанції, які мають варіабельний ефект на кліренс КПК: при одночасному застосуванні з КПК багато комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, в тому числі комбінації з інгібіторами протеази вірусу гепатиту С, можуть збільшувати або зменшувати концентрацію естрогенів або прогестинів у плазмі крові. Ефект цих змін може бути у деяких випадках клінічно значущим.

Тому для виявлення можливих лікарських взаємодій і пов'язаних з цим рекомендацій слід враховувати інформацію, що міститься в інструкціях для медичного застосування супутніх препаратів, призначених для лікування ВІЛ-інфекції/гепатиту С. У разі будь-яких сумнівів жінкам, які отримують інгібітори протеази або нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, слід використовувати додатковий бар'єрний метод контрацепції.

Вплив препарату Регулон® на інші лікарські засоби

Пероральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно у плазмі та в тканинах їх концентрації можуть як підвищуватися (наприклад, циклоспорин), так і знижуватися (наприклад, ламотриджин).

Інші взаємодії

Лабораторні тести

Застосування стероїдних контрацептивів може впливати на результати окремих лабораторних аналізів, таких як біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, а також рівні транспортних білків плазми, таких як кортикостероїдзв'язувальний глобулін та фракції ліпідів/ліпопротеїнів, показники вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зазвичай зміни знаходяться у межах нормальних значень лабораторних показників.

Особливості застосування.

Попередження

При наявності будь-якого із зазначених нижче станів або факторів ризику з жінкою слід обговорити обґрунтованість необхідності застосування препарату Регулон®.

У разі загострення перебігу або при проявах будь-яких станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутися до свого лікаря і обговорити з ним можливість припинення застосування препарату Регулон®.

1. Порушення з боку системи кровообігу

Ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Застосування комбінованих гормональних контрацептивів (КГК) підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у пацієнтів, які приймають їх, порівняно з тими, хто не приймає ці препарати.

Застосування препаратів, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, пов'язані з нижчим ризиком виникнення ВТЕ. Інші препарати, такі як Регулон®, можуть вдвічі збільшити ризик розвитку ВТЕ. Рішення про застосування препарату, який не належить до засобів із найменшим ризиком виникнення ВТЕ, слід приймати тільки після бесіди з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик виникнення ВТЕ, пов'язаний із застосуванням препарату Регулон®, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику на рівень вищезазначеного ризику і той факт, що ризик виникнення ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування препарату. Крім того, існують дані, що ризик підвищується при поновленні прийому комбінованих гормональних контрацептивів після перерви тривалістю 4 тижні і більше.

За рік ВТЕ розвивається приблизно у 2 із 10 000 невагітних і тих жінок, які не застосовують КГК. Однак індивідуальний ризик жінки може бути набагато вищий, з огляду на наявні у неї фактори ризику (див. нижче).

За оцінкою 1, із 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять дезогестрел, у 9–12 з них протягом року розвивається ВТЕ (порівняно приблизно з 62 випадками серед жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел).

В обох випадках кількість ВТЕ за рік виявляється меншою, ніж кількість, очікувана у період вагітності або у післяпологовий період. ВТЕ може призвести до летального кінця в 1–2 % випадків.

Такі значення частоти отримали шляхом аналізу сукупності даних епідеміологічних досліджень, використовуючи відносні ризики для різних препаратів порівняно з такими для КГК, що містять левоноргестрел. Медіана діапазону 5–7 на 10000 жінок-років ґрунтується на відносному ризику для КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з тими, які їх не застосовують, і становить приблизно 2,3–3,6.

Фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії(ВТЕ)

На тлі застосування КГК ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень може значно збільшуватися у жінок з додатковими факторами ризику, особливо при наявності множинних факторів ризику.

Препарат Регулон® протипоказаний жінкам із наявністю множинних факторів ризику, на підставі яких її можна віднести до групи високого ризику розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, у такому випадку слід враховувати загальний ризик розвитку ВТЕ. КГК не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик оцінюється як негативне (див. розділ «Протипоказання»).

Симптоми венозної тромбоемболії(ВТЕ)

Жінки повинні бути поінформовані про те, що в разі виникнення симптомів ВТЕ їм слід звернутися за невідкладною медичною допомогою і повідомити медичному працівнику про застосування КГК.

Симптомами тромбозу глибоких вен (ТГВ) можуть бути :

- одnobічний набряк ноги та/або стопи або ділянки уздовж вени на нозі;
- біль або підвищена чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;

- відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптомами емболії легеневої артерії (ЕЛА) можуть бути:

- раптова задишка з невідомої причини або прискорене дихання;
- раптовий кашель без очевидної причини, можливо з кров'ю;
- гострий біль у грудній клітці;
- переднепритомний стан або запаморочення;
- часте або неритмічне серцебиття.

Деякі з цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними і можуть бути помилково прийняті за більш поширені або менш тяжкі захворювання (наприклад, інфекції дихальних шляхів). Інші ознаки емболії судин можуть включати: раптовий біль, набряк та незначне посиніння кінцівки. У разі емболії судин ока симптоми можуть варіювати від нечіткості зору (без больових відчуттів), яка може прогресувати до втрати зору. Іноді повна втрата зору розвивається майже миттєво.

Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)

Результати епідеміологічних досліджень дозволили асоціювати застосування КГК з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда) або порушенням мозкового кровообігу (наприклад, транзиторне порушення мозкового кровообігу, інсульт). Випадки артеріальної тромбоемболії можуть призводити до летальних наслідків.

Симптоми артеріальної тромбоемболії (АТЕ)

Жінки повинні бути поінформовані про те, що в разі виникнення нижчезазначених симптомів, їм слід терміново звернутися за невідкладною медичною допомогою і повідомити медичному працівнику про застосування КГК.

Симптомами порушення мозкового кровообігу можуть бути:

- раптове оніміння обличчя, слабкість або оніміння кінцівок, особливо однобічне;
- раптове порушення ходи, запаморочення, втрата рівноваги або координації;
- раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння;
- раптове погіршення зору на одне або обидва ока;
- раптовий сильний або тривалий головний біль без визначеної причини;
- втрата свідомості або непритомність із судомами або без.

Тимчасовість симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути:

- біль, дискомфорт, тиск, тяжкість, відчуття стискання або розпирання у грудях, руці або за грудиною;
- дискомфорт з іррадіацією у спину, нижню щелепу, горло, руку, шлунок;
- відчуття переповнення шлунка, порушення травлення або ядуха;
- посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення;
- сильна слабкість, неспокій або задишка;
- швидке або неритмічне серцебиття.

Пухлини

Відомо, що тривале застосування пероральних контрацептивів є фактором ризику розвитку раку шийки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЛ). Проте це твердження все ще залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують вплив супутніх факторів ризику (наприклад, відмінності у кількості статевих партнерів або використання методів бар'єрної контрацепції).

Мета-аналіз 54 міжнародних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($BP = 1,24$) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КГК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після припинення застосування КГК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КГК незначне щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинно-наслідкового зв'язку. Підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК, так і біологічною дією КПК або поєднанням обох факторів. Помічено тенденцію, що злоякісні пухлини молочної залози, виявлені у жінок, які коли-небудь приймали КПК, зазвичай клінічно менш виражені, ніж у жінок, які ніколи не застосовували КПК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КПК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки. У окремих випадках ці пухлини спричиняли небезпечну для життя внутрішньочеревну кровотечу із загрозою для життя. У разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, при збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної кровотечі при диференціальній

діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки у жінок, які приймають КПК.

Інші стани.

У жінок із гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом гіпертригліцеридемії при застосуванні КГК слід враховувати можливий підвищений ризик розвитку панкреатиту. Хоча у багатьох жінок, які застосовують КПК, було помічено незначне підвищення артеріального тиску, клінічно значиме підвищення відзначається рідко. Взаємозв'язку між застосуванням КПК та клінічно значущою артеріальною гіпертензією не виявлено. Однак у разі клінічно значущої артеріальної гіпертензії, що продовжується на тлі застосування КПК, доцільно відмінити застосування КПК і розпочати лікування артеріальної гіпертензії. При необхідності прийом КПК може бути поновлений, якщо за допомогою гіпотензивної терапії вдалося досягти нормальних значень артеріального тиску.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КПК, але їх взаємозв'язок із застосуванням КПК не є остаточно доведеним: жовтяниця та/або свербіж, пов'язані з холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом; (спадковий) ангіоневротичний набряк.

Гострі або хронічні порушення функції печінки можуть вимагати відміни КПК, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Рецидив холестатичної жовтяниці, що вперше виник у період вагітності або при попередньому застосуванні статевих стероїдних гормонів, вимагає припинення застосування КПК.

Незважаючи на те, що КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим у жінок хворих на діабет, які приймають КГК. Проте жінки, хворі на діабет, які приймають КГК, повинні бути під пильним медичним наглядом.

Із застосуванням КГК була пов'язана підвищена ймовірність розвитку неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона.

Іноді може розвиватися хлоазма (особливо у жінок із хлоазмою під час вагітності в анамнезі). Жінкам зі схильністю до хлоазми слід уникати впливу сонячних променів або ультрафіолетового випромінювання під час застосування КГК.

При виборі методу (ів) контрацепції слід враховувати всю наведену вище інформацію.

Медичне обстеження/консультація

До початку застосування або повторного призначення препарату Регулон® слід провести ретельний збір анамнезу (включаючи сімейний анамнез) і виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск,

провести фізикальне обстеження, керуючись інформацією про протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливими вказівками і запобіжними заходами (див. розділ «Особливості застосування»).

Важливо звернути увагу жінок на ризик виникнення венозного та артеріального тромбозу, включаючи ризик застосування препарату Регулон® порівняно з іншими КГК, на симптоми ВТЕ та АТЕ, а також на встановлені фактори ризику та необхідні дії у разі підозри на розвиток тромбозу. Необхідно, щоб жінка уважно прочитала інструкцію для медичного застосування і дотримувалася зазначених у ній рекомендацій. Частота і характер оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Слід попередити жінку, що гормональні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності контрацепції

Ефективність КГК може знижуватися у випадку пропуску прийому таблеток, розладів шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У зв'язку з ризиком зменшення концентрації препарату Регулон® у плазмі крові, а також зниження клінічних ефектів, слід уникати його одночасного застосування з рослинними препаратами, що містять у своєму складі звіробій (*Hypericum perforatum*) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контроль менструального циклу

На тлі застосування будь-яких КГК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (мажучі кров'яністі виділення або проривна кровотеча), особливо протягом перших місяців застосування. Тому оцінка будь-яких нерегулярних кровотеч є значущою тільки після періоду адаптації, що становить приблизно 3 цикли.

У разі, якщо нерегулярні кровотечі повторюються або розвиваються після попередніх регулярних циклів, слід звернути увагу на негормональні причини цих станів і виключити злоякісні новоутворення або вагітність. Може бути проведено діагностичний кюретаж.

У деяких жінок може не настати менструальна кровотеча під час перерви у прийомі пероральних контрацептивів. Якщо жінка застосовувала КГК згідно із вказівками, описаними у розділі «Спосіб застосування та дози»), то малоімовірно, що в неї настане вагітність. Проте, якщо застосування КГК здійснювалося нерегулярно до відсутності першої кровотечі відміни або якщо менструальна кровотеча відсутня

протягом двох циклів, перед продовженням застосування КГК необхідно виключити вагітність.

Підвищення АЛТ(аланінамінотрансферази)

Відомо, що в процесі клінічних випробувань у пацієнтів, які отримували для лікування інфекцій вірусного гепатиту С лікарські засоби, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір із рибавірином або без нього, було виявлено підвищення рівня АЛТ більше, ніж у 5 разів вище верхньої межі норми, яке виникає частіше у жінок, які застосовували лікарські засоби, які містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування препарату Регулон® слід припинити до початку комбінованого лікування проти вірусу гепатиту С, яке включає омбітасвір/паритапревір/ритонавір із дасабувіром або без нього (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Поновлювати застосування препарату Регулон® слід приблизно через 2 тижні після завершення комбінованого лікування.

Регулон® містить лактозу, тому його не слід приймати жінкам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, лактазна недостатність або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат Регулон® не застосовується у період вагітності. До початку застосування препарату Регулон® слід виключити наявність вагітності. Якщо вагітність настала на тлі застосування препарату Регулон®, його застосування слід негайно припинити. Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень, частота розвитку вроджених аномалій у новонароджених, матері яких приймали пероральні контрацептиви до вагітності, не перевищує нормального рівня, крім того, у разі застосування пероральних контрацептивів на ранніх термінах вагітності тератогенного ефекту від їх прийому не спостерігалось. При повторному призначенні препарату Регулон® слід враховувати збільшення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Період годування груддю .

Прийом пероральних контрацептивів може зменшувати кількість грудного молока та змінювати його склад, більш того, ця група препаратів проникає у грудне молоко (проте немає доказів небажаного впливу на здоров'я дитини). У зв'язку з цим застосування препарату Регулон® жінкам, які годують груддю, не рекомендується. Малі кількості стероїдних гормонів та/або їх метаболітів можуть проникати у грудне молоко, однак доказів небажаного впливу на здоров'я дитини немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впливу КПК на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не виявлено.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Прийом таблеток розпочинати з першого дня менструального циклу і приймати по 1 таблетці на добу протягом 21 дня без перерви, у разі можливості – в один і той же час доби. Потім слід зробити 7-денну перерву, під час якої відбувається кровотеча відміни. На наступний день після 7-денної перерви (через 4 тижні після прийому першої таблетки, у той же день тижня) відновлюють прийом препарату з наступної блістерної упаковки, що також містить 21 таблетку, навіть якщо кровотеча не припинилась. Такої схеми прийому слід дотримуватися, поки існує необхідність у контрацепції. При дотриманні вказівок лікаря контрацептивний ефект зберігається і на час 7-денної перерви у прийомі таблеток.

Таблетки необхідно приймати внутрішньо, у порядку, зазначеному на блістерній упаковці.

Перший прийом препарату Регулон®

Якщо раніше гормональні контрацептиви не застосовувались (в останній місяць).

Прийом першої таблетки Регулон® слід розпочинати з першого дня менструального циклу, у цьому випадку не потрібно використовувати додаткові методи контрацепції.

Прийом таблеток можна розпочинати і з 2–5 дня менструації, але в цьому випадку у першому циклі використання препарату слід застосовувати додаткові (бар'єрні) методи контрацепції у перші 7 днів прийому таблеток.

Якщо пройшло більше 5 днів після початку менструації, потрібно відкласти початок прийому препарату Регулон® до наступної менструації.

При переході з комбінованого гормонального контрацептиву (комбінованого перорального контрацептиву (КПК), вагінального кільця або трансдермального пластира)

Бажано, щоб жінка почала прийом таблеток Регулон® на наступний день після прийому останньої активної таблетки попереднього КПК; у таких випадках прийом таблеток Регулон® не слід розпочинати пізніше наступного дня після звичної перерви у прийомі таблеток або прийому неактивних таблеток попереднього КПК. При переході з вагінального кільця або трансдермального пластиру прийом таблеток Регулон® бажано розпочинати в день видалення попереднього засобу; у

таких випадках прийом таблеток Регулон® слід розпочинати не пізніше запланованої процедури заміни.

При належному застосуванні попереднього методу контрацепції, а також при підтвердженні відсутності вагітності зміна методу контрацепції може проводитися у будь-який день циклу. Не слід перевищувати тривалість рекомендованої перерви в прийомі раніше використовуваного для контрацепції препарату.

При переході з інших препаратів, які містять лише прогестаген («міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном

Жінка, яка приймає «міні-пілі» (препарати, що містять тільки прогестерон), може почати прийом препарату Регулон® у будь-який день; у разі імпланта або внутрішньоматкової системи – у день їх видалення; у випадку застосування ін'єкцій – замість наступної ін'єкції, проте у всіх цих випадках у перші 7 днів прийому таблеток рекомендується використовувати додатковий метод контрацепції.

Після аборту в I триместрі вагітності. Застосування препарату Регулон® слід розпочати негайно в той же день після операції або викидня. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Після пологів або аборту у II триместрі вагітності. Прийом пероральних контрацептивів жінкам, які не годують груддю, слід розпочинати на 21–28-й день після пологів або аборту у II триместрі. Застосування додаткових методів контрацепції у цьому випадку не потрібно. У разі, якщо застосування препарату Регулон® було розпочато пізніше, у перші 7 діб прийому слід використовувати додаткові методи контрацепції. У разі, якщо після пологів вже був статевий контакт, прийом таблеток слід відкласти до першої менструації.

Примітка: жінкам, які годують груддю, не слід приймати КПК, оскільки це може призвести до зменшення кількості грудного молока (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Прийом пропущених таблеток

Якщо після пропуску прийому таблетки минуло не більше 12 годин, протизаплідна дія препарату не послаблюється. Необхідно якнайшвидше прийняти пропущену таблетку, а далі продовжити прийом препарату у звичний час. Якщо після пропуску таблетки пройшло більше 12 годин, протизаплідна дія препарату може ослабитись. У разі пропуску необхідно враховувати два основних правила:

1. Не припиняти прийом таблеток більше ніж на 7 днів.
2. Для досягнення достатнього пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи необхідно 7 днів безперервного застосування препарату.

Відповідно до цього при прийомі таблеток необхідно керуватися наступними рекомендаціями.

Тиждень 1

Потрібно якнайшвидше прийняти пропущену таблетку, навіть якщо це означатиме прийом двох таблеток одночасно. Потім слід продовжити регулярний прийом у звичний час доби. При цьому протягом наступних 7 днів потрібно використовувати додатковий бар'єрний метод контрацепції (наприклад, презерватив). Якщо у попередні 7 днів відбувся статевий контакт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше пропущено таблеток і чим ближче до перерви були пропуски, тим вищий ризик настання вагітності.

Тиждень 2

Потрібно якнайшвидше прийняти пропущену таблетку, навіть якщо це означатиме прийом двох таблеток одночасно. Потім слід продовжити регулярний прийом у звичний час доби. За умови правильного застосування протягом 7 днів до пропуску таблетки необхідності у додаткових заходах контрацепції немає, але в іншому випадку або якщо пропущено більше 1 таблетки, слід застосовувати додатковий метод контрацепції протягом 7 днів.

Тиждень 3

Ризик послаблення протизаплідної дії неминучий з огляду на близькість перерви у прийомі таблеток. Однак цьому можна запобігти коригуванням режиму прийому таблеток. За умови правильного прийому всіх таблеток протягом 7 днів до пропуску таблетки, необхідності у додаткових заходах контрацепції немає, якщо використовується один із двох наведених нижче варіантів. У іншому випадку жінці рекомендується керуватися першим варіантом і одночасно застосовувати додатковий метод контрацепції протягом 7 днів.

1. Якнайшвидше прийняти пропущену таблетку, навіть якщо це означатиме прийом двох таблеток одночасно. Потім слід продовжити регулярний прийом у звичний час доби. Необхідно почати застосування таблеток із нової блістерної упаковки одразу після прийому останньої таблетки з поточної блістерної упаковки, тобто не робити перерви після прийому таблеток із попередньої блістерної упаковки. Настання менструальної кровотечі до закінчення прийому другої упаковки таблеток малоімовірно, але під час прийому таблеток можуть з'являтися мажучі виділення або проривні кровотечі.

2. Жінці можна також поради́ти припинити прийом таблеток з поточної блістерної упаковки. У цьому випадку слід витримати 7-денну перерву, включаючи ті дні, коли вона забула прийняти таблетки, і потім почати прийом таблеток із нової блістерної упаковки.

Якщо жінка забула прийняти таблетки, і потім менструальна кровотеча під час першої перерви у прийомі таблеток не настала, слід враховувати можливість настання вагітності.

Рекомендації при шлунково-кишкових розладах

У разі тяжких шлунково-кишкових розладів всмоктування препарату може бути неповним, у цьому випадку слід застосовувати додаткові методи контрацепції. У разі блювання, що виникло протягом 3–4 годин після прийому таблеток, слід керуватися рекомендаціями щодо пропуску прийому таблеток, зазначених у пункті «Пропущені таблетки» (див. вище). Якщо жінка не хоче змінювати звичний прийом препарату, їй слід прийняти додаткову таблетку (-и) з іншої блістерної упаковки.

Як змістити або відтермінувати менструальний цикл

Відтермінування менструального циклу не є показанням для застосування даного препарату. Проте, якщо у виняткових випадках потрібно відтермінувати менструальний цикл, жінка повинна продовжити прийом таблеток з нової блістерної упаковки препарату Регулон® без передбаченої перерви у прийомі. Відтермінування може тривати стільки, скільки бажає жінка, поки не закінчатся таблетки з другої блістерної упаковки. На тлі відтермінування менструації у жінки можуть виникати мажучі виділення або проривні кровотечі. Надалі, після планової 7-денної перерви, регулярний прийом препарату Регулон® може бути продовжений.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити тривалість перерви на бажану кількість днів. Чим коротшою буде перерва, тим вищий ризик того, що кровотеча скасування не розвинеться, а на тлі прийому наступної упаковки будуть виникати мажучі виділення і проривні кровотечі (у період відкладеної менструації).

Діти. Безпека і ефективність дезогестрелу у підлітків віком до 18 років не встановлена. Даних нема.

Передозування.

Про серйозні побічні реакції, що розвиваються при передозуванні пероральних контрацептивів, не повідомлялося. Можливими симптомами у даному випадку можуть бути: нудота, блювання, а також незначна вагінальна кровотеча у молодих дівчат. Таким чином, передозування препарату лікування не вимагає. Проте при виявленні передозування протягом 2–3 годин або при прийомі великої кількості таблеток може бути проведено промивання шлунка. Специфічного антидоту не існує, слід проводити симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Опис окремих побічних реакцій

Збільшення ризику розвитку артеріальних і венозних тромботичних і тромбоемболічних ускладнень, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, транзиторні ішемічні атаки, венозний тромбоз і тромбоемболію легеневої артерії, було відзначено у жінок, які застосовують комбіновані

пероральні контрацептиви. Більш детальна інформація викладена у розділі «Особливості застосування».

Крім того, при застосуванні КПК спостерігалися інші небажані явища, такі як артеріальна гіпертензія, гормонозалежні пухлини (наприклад, пухлини печінки, молочної залози), хлоазма, про що докладно описано у розділі «Особливості застосування».

Як і при застосуванні будь-яких КПК, може спостерігатися зміна характеру менструальної кровотечі, особливо у перший місяць застосування. Можуть спостерігатися зміни частоти кровотеч (повне зникнення, зниження або збільшення частоти), інтенсивності (зниження або збільшення) або тривалості.

Можливі побічні реакції, описані у жінок, які приймали КПК, що містять 0,15 мг дезогестрелу і 0,03 мг етинілестрадіолу (як у препараті Регулон®), а також загальні для КПК побічні реакції наведені в таблиці нижче³. Всі побічні реакції класифіковані за системами органів і за частотою виникнення: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасті ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$) та поодинокі ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$).

Класи систем органів	Часті	Нечасті	Поодинокі
З боку імунної системи			Гіперчутливість
З боку обміну речовин і харчування		Затримка рідини	
Психічні порушення	Пригнічений настрій Зміна настрою	Зниження лібідо	Підвищення лібідо
З боку нервової системи	Головний біль	Мігрень	
З боку органів зору			Непереносимість контактних лінз
З боку судин			Венозна тромбоемболія (ВТЕ) Артеріальна тромбоемболія (АТЕ)
З боку шлунково-кишкового	Нудота Біль у животі	Блювання Діарея	

тракту			
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання Кропив'янка	Вузликоса еритема Мультиформна еритема
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Болючість молочних залоз Біль у молочних залозах	Збільшення молочних залоз	Вагінальні виділення Виділення з молочних залоз
Загальні розлади	Збільшення маси тіла		Зменшення маси тіла

Для опису конкретних побічних реакцій наведено найбільш відповідний термін MedDRA. Синоніми або пов'язані з побічною реакцією стани не зазначені, однак їх слід враховувати.

Взаємодії

Проривні кровотечі та/або неефективність контрацептивного засобу можуть бути результатами взаємодії пероральних контрацептивів з іншими лікарськими засобами, які індукують макросомальні ферменти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомляти про підозрювані медикаментозні побічні реакції необхідно навіть після того, як отримано реєстраційне посвідчення. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик для даного лікарського засобу. Працівників сфери охорони здоров'я просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції, використовуючи національну систему інформування.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 21 (21×1) таблетці у блістері; по 1 (21×1) або по 3 (21×3) блістери у картонній упаковці. У картонну упаковку вкладено плаский картонний футляр для зберігання блістера.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Н–1103, Будапешт, вул. Демреї, 19–21, Угорщина.

Інструкція препарату Регулон представлена виключно з ознайомчою метою. Кваліфіковану допомогу в призначенні Регулону з метою лікування, його дозування, схему лікування, протипоказання і сумісність з іншими медикаментами, може надати тільки ваш лікуючий лікар. Пам'ятайте, самолікування небезпечно для вашого здоров'я!