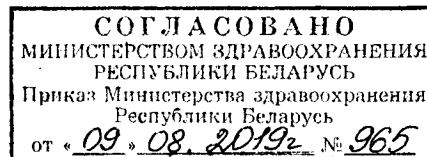


ИНСТРУКЦИЯ**по медицинскому применению лекарственного средства****Торговое название препарата: РЕГУЛОН® (REGULON®)****Международное непатентованное название (МНН):**
дезогестрел/этинилэстрадиол (desogestrel/ethinylestradiol)**Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: дезогестрел – 0,15 мг, этинилэстрадиол – 0,03 мг**Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат, крахмал картофельный, повидон К-30, кислота стеариновая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, all-рац-α-токоферол**Пленочная оболочка:** пропиленгликоль, макрогол 6000, гипромеллоза**Описание**

Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой «P8» на одной стороне и «RG» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Фиксированные комбинации прогестагенов и эстрогенов.**Код АТХ:** G03AA09**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Контрацептивное действие комбинированных пероральных контрацептивов основано на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются, по-видимому, подавление овуляции и изменения секреции слизи цервикального канала. Помимо защиты от беременности, комбинированные пероральные контрацептивы имеют другие положительные свойства, которые, наряду с отрицательными свойствами (см разделы «Меры предосторожности», «Побочное действие»), могут быть полезны при выборе метода контроля рождаемости. При приеме препарата менструальный цикл становится более регулярным, а менструация часто менее болезненна и объем кровопотери меньше.

Последнее позволяет снизить частоту развития железодефицитной анемии. Помимо этого, при приеме более высокодозированных комбинированных пероральных контрацептивов (0,05 мг этинилэстрадиола) отмечалось снижение риска развития фиброзно-кистозных опухолей молочных желез, кист яичников, воспалительных заболеваний тазовых органов, эктопической беременности, а также рака эндометрия и яичников. Применимость этого наблюдения к низкодозированным комбинированным пероральным контрацептивам требует подтверждения.

Дети и подростки

Клинические данные об эффективности и безопасности препарата при применении у подростков младше 18 лет отсутствуют.

Фармакокинетика

ДезогестрелВсасывание

После приема внутрь дезогестрел быстро и полностью всасывается и метаболизируется до этоногестрела. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 1,5 часа после приема препарата. Биодоступность составляет 62-81%.

Распределение

Этоногестрел связывается с сывороточным альбумином и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Только 2-4% от общей концентрации препарата в сыворотке представлено в несвязанном виде, 40-70% препарата специфически связываются с ГСПГ. Вызванное этинилэстрадиолом увеличение уровня ГСПГ оказывает влияние на распределение среди сывороточных белков, вызывая увеличение ГСПГ-связанной фракции гормона и снижает уровень альбумин-связанной фракции. Объем распределения составляет 5 л/кг.

Метаболизм

Этоногестрел полностью метаболизируется посредством известных механизмов метаболизма стероидных гормонов. Клиренс из плазмы крови составляет около 2 мл/мин на 1 кг массы тела. Взаимодействий этоногестрела с этинилэстрадиолом при их совместном приеме не выявлено.

Выведение

Снижение уровня этоногестрела в сыворотке двухфазное. Терминальная фаза выведения описывается периодом полувыведения, который составляет около 30 часов. Дезогестрел и его метаболиты выводятся с мочой и желчью в соотношении около 6:4.

Равновесное состояние

Фармакокинетика этоногестрела зависит от концентрации ГСПГ в сыворотке крови, который увеличивается в 3 раза при приеме этинилэстрадиола. При ежедневном приеме препарата состояние равновесной концентрации препарата достигается во второй половине цикла, когда концентрация этоногестрела увеличивается в 2-3 раза.

ЭтинилэстрадиолВсасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. Пиковая концентрация в плазме достигается в течение 1-2 часов. Абсолютная биодоступность в результате пресистемной конъюгации и пресистемного метаболизма составляет примерно 60%.

Распределение

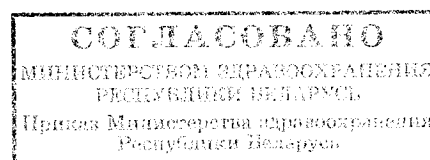
Этинилэстрадиол прочно, но не специфично связывается с сывороточными альбуминами (примерно 98,5%) и вызывает увеличение концентрации в сыворотке крови ГСПГ. Объем его распределения составляет 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистой оболочке тонкого кишечника и в печени. Первоначально этинилэстрадиол метаболизируется путем ароматического гидроксирования, при этом образуется широкий спектр гидроксированных и метилированных метаболитов, присутствующих в виде свободных метаболитов и конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость клиренса составляет около 5 мл/мин на 1 кг массы тела.

Выведение

Снижение концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови двухфазное, распределение в конечной фазе характеризуется периодом полувыведения, составляющим около 24 часов. В неизменном виде этинилэстрадиол не выводится, метаболиты его выводятся с мочой и желчью в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 1 день.

Равновесное состояние

Равновесное состояние достигается через 3-4 дня приема, когда концентрация препарата в сыворотке крови примерно на 30-40% выше концентрации, наблюдаемой при однократном приеме препарата.

Показания к применению

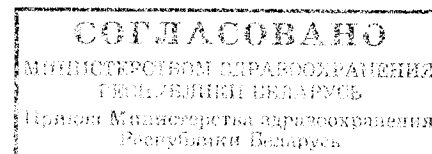
Пероральная контрацепция.

Перед назначением препарата Регулон следует оценить имеющиеся у женщины индивидуальные факторы риска, особенно касающиеся венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ), а также сравнить риск венозных тромбоэмболических осложнений при приеме препарата Регулон с риском при приеме других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Противопоказания

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) нельзя применять при наличии перечисленных ниже состояний. В случае, если такое состояние возникает во время приема КГК, прием контрацептивов следует немедленно прекратить.

- Наличие или риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ)
 - Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭ) – наличие венозной тромбоэмболии в настоящее время (на фоне антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ] или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]).
 - Установленная отягощенная наследственность или приобретенная предрасположенность к развитию венозных тромбоэмболических осложнений, например, резистентность к АПС (включая фактор V Лейдена), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С или протеина S.
 - Обширные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Меры предосторожности»)
 - Высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»)
- Наличие риска развития артериальных тромбоэмболических осложнений (АТЭ)
 - Артериальные тромбоэмболические осложнения – наличие артериальной тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих ей состояний (например, стенокардия).
 - Нарушение мозгового кровообращения – наличие инсульта в настоящее время или в анамнезе или предшествующих ему состояний (например, транзиторная ишемическая атака [ТИА]).
 - Установленная отягощенная наследственность или приобретенная предрасположенность к артериальной тромбоэмболии, например, гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).
 - Наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой.
 - Высокий риск развития артериальной тромбоэмболии из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности») или наличия одного серьезного фактора риска из нижеперечисленных:
 - сахарный диабет с сосудистыми проявлениями
 - тяжёлая форма гипертонической болезни
 - тяжелая форма дислипотеинемии.



- Панкреатит, связанный с тяжелой гипертриглицеридемией, в настоящее время или в анамнезе.
- Наличие в анамнезе или в настоящее время тяжелого заболевания печени с измененными лабораторными показателями функции печени.
- Наличие в анамнезе или в настоящее время опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Установленное или предполагаемое злокачественное новообразование, зависимое от половых стероидов (например, новообразование половых органов или молочных желез).
- Гиперплазия эндометрия.
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».

Регулон противопоказан для совместного применения с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувир (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Меры предосторожности»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Регулон противопоказан во время беременности. До начала приема препарата Регулон следует исключить наличие беременности. Если беременность наступила на фоне применения препарата Регулон, его следует немедленно отменить.

В соответствии с результатами эпидемиологических исследований, частота развития врожденных аномалий у женщин, принимавших пероральные контрацептивы до беременности, не превышает нормального уровня, кроме того, в случае приема пероральных контрацептивов на ранних сроках беременности, тератогенного эффекта от их приема не наблюдалось.

При повторном назначении препарата Регулон следует учитывать увеличение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Грудное вскармливание

Прием пероральных контрацептивов может снижать уровень выработки грудного молока и изменять его состав, более того, данная группа препаратов проникает в грудное молоко (однако нет доказательств нежелательного влияния на здоровье ребенка), в связи с этим, применение данного препарата у кормящих женщин не рекомендуется.

Малые количества стероидных гормонов и/или их метаболитов могут проникать в грудное молоко, однако доказательств нежелательного влияния на здоровье ребенка нет.

Способ применения и дозы

Дети и подростки

Безопасность и эффективность дезогестрела у подростков младше 18 лет не установлена. Данных нет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Дозы

Первую таблетку следует принять в первый день менструации, затем принимают по одной таблетке в день без перерыва в течение 21 дня, предпочтительно в одно и то же время. После чего делают 7-дневный перерыв в приеме таблеток, во время которого наблюдается кровотечение «отмены». На следующий день после 7-дневного перерыва (через четыре недели после приема первой таблетки, в тот же день недели) возобновляют прием

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

препарата из следующей упаковки, содержащей 21 таблетку, даже если кровотечение не прекратилось. Такой схемы приема таблеток придерживаются до тех пор, пока имеется необходимость в контрацепции. При соблюдении правил приема, контрацептивный эффект сохраняется также во время 7-дневного перерыва.

Начало приема препарата Регулон

Если ранее гормональные контрацептивы не использовались (в последний месяц)

Первая таблетка препарата Регулон должна быть принята в первый день менструального цикла, в этом случае использование дополнительных методов контрацепции не требуется. Прием таблеток можно начинать также со 2-5 дня менструации, однако в этом случае в первом цикле применения препарата следует применять дополнительные методы контрацепции в первые 7 суток приема таблеток.

В случае, если прошло более 5 дней после начала менструации, начало приема препарата Регулон следует отложить до начала следующей менструации.

При переходе с комбинированных гормональных контрацептивов (комбинированного перорального контрацептива (КОК), влагалищного кольца или трансдермального пластыря)

Для женщины предпочтительно начать прием препарата Регулон на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего комбинированного перорального контрацептива (КОК, последняя таблетка, содержащая активное вещество), но не позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или приема неактивных таблеток предыдущего КОК. При замене вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата Регулон желательно начинать в день удаления предыдущего средства; в таких случаях прием препарата Регулон должен начаться не позднее дня намеченной процедуры замены. При надлежащем применении предыдущего метода контрацепции, а также при подтверждении отсутствия беременности, изменение метода контрацепции может быть проведено в любой день цикла.

Не следует превышать длительность рекомендованного перерыва в приеме ранее использовавшегося для контрацепции препарата.

При переходе с других препаратов, содержащих только прогестаген («мини-пили» [таблетки, содержащие только прогестерон], инъекции, импланты) или с высвобождающей прогестаген внутриматочной системы

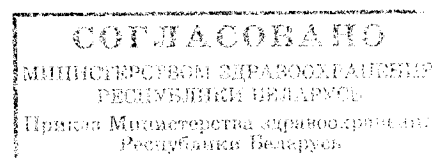
Женщина, принимающая «мини-пили» (препараты, содержащие только прогестерон), может начать прием препарата Регулон в любой день (использующая имплантат или внутриматочную систему – в день их удаления, применяющая инъекционные формы – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция), тем не менее, во всех этих случаях в первые 7 дней приема таблеток рекомендуется использовать дополнительный метод контрацепции.

После аборта в I триместре

Прием таблеток можно начать сразу после самопроизвольного прерывания беременности или аборта. В этом случае применения дополнительных методов контрацепции не требуется.

После родов или аборта во втором триместре

Прием пероральных контрацептивов некормящими женщинами следует начинать на 21-28 день после родов или аборта во втором триместре. Применения дополнительных методов контрацепции в этом случае не требуется.



В случае, если прием препарата Регулон был начат позднее, в первые семь дней приема следует использовать дополнительные методы контрацепции.

В случае, если после родов уже имелся сексуальный контакт, прием таблеток следует отложить до первой менструации.

Примечание: кормящим женщинам следует избегать приема комбинированных пероральных контрацептивов, поскольку их применение может вызвать снижение выработки грудного молока (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Прием пропущенных таблеток

В случае, если с момента пропуска таблетки прошло **менее 12 часов**, контрацептивный эффект препарата не снижается. Необходимо как можно скорее принять пропущенную таблетку, оставшиеся таблетки следует принимать по обычной схеме.

В случае, если с момента пропуска таблетки прошло **более 12 часов**, контрацептивный эффект препарата может быть снижен. В случае пропуска приема таблеток следует руководствоваться следующими основными принципами:

1. Прием препарата не должен прерываться на более чем 7 дней.
2. Для достижения достаточного уровня подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется 7 дней непрерывного приема препарата.

С учетом этого, в повседневной практике следует поступать следующим образом:

Неделя 1

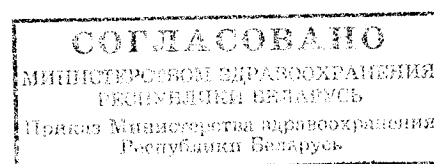
Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. После этого необходимо продолжить прием таблеток в обычное время суток. В течение первых 7 дней следует использовать дополнительный барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если в течение предшествующих 7 дней имел место половой акт, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток было пропущено, и чем ближе пропуски были к перерыву в приеме таблеток, тем выше риск беременности.

Неделя 2

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. После этого необходимо продолжить прием таблеток в обычное время суток. При условии, что таблетки были приняты в правильном порядке в течение 7 дней, предшествующих пропуску таблетки, необходимости в дополнительных методах контрацепции нет. Однако в противном случае, или если был пропущен прием 1 и более таблеток, рекомендуется использовать дополнительный метод контрацепции в течение 7 дней.

Неделя 3

Риск снижения контрацептивного эффекта, в связи с предстоящим перерывом в приеме препарата, неизбежен. Тем не менее, этот риск может быть снижен путем коррекции режима приема препарата. Таким образом, при условии, что таблетки были приняты в правильном порядке в течение 7 дней, предшествующих пропуску таблетки, необходимости в дополнительных методах контрацепции нет. В противном случае следует придерживаться первой из двух описанных далее стратегий, а также использовать альтернативный метод контрацепции в течение последующих 7 дней.



1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. После этого необходимо продолжить прием таблеток в обычное время суток. Необходимо начать прием таблеток из новой упаковки сразу после приема последней таблетки из принимаемой в настоящее время упаковки, то есть перерыва в приеме между упаковками быть не должно. Маловероятно, что по окончании приема таблеток второй упаковки у женщины будет менструальное кровотечение, однако при приеме таблеток могут наблюдаться «мажущие» или «прорывные» кровотечения.
2. Кроме того, женщине может быть рекомендовано прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В этом случае следует сделать перерыв в приеме таблеток до 7 дней, включая те дни, когда прием таблеток был пропущен, после чего начинают прием таблеток из следующей упаковки.

При пропусках в приеме таблеток, в случае отсутствия менструального кровотечения в перерыве между приемами упаковок, следует исключить вероятность наступления беременности.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

В случае тяжелых желудочно-кишечных расстройств всасывание может быть неполным, и в этом случае следует применять дополнительные методы контрацепции.

В случае рвоты, проявившейся в течение 3-4 часов после приема таблетки, следует руководствоваться рекомендациями при пропуске приема таблетки, указанными в разделе «Прием пропущенных таблеток». Если женщина не хочет менять привычный режим приема препарата, ей следует принять дополнительную таблетку(и) из другой упаковки.

Как сдвинуть или отсрочить менструальный цикл

Отсрочка менструального цикла не является показанием для применения данного препарата. Тем не менее, если в исключительных случаях требуется отсрочка менструального цикла, женщина должна начать прием препарата Регулон из новой упаковки без 7-дневного перерыва в приеме. Отсрочка может продолжаться столько, сколько желает женщина, пока не кончатся таблетки из второй упаковки. На фоне отсрочки менструации у женщины могут отмечаться «мажущие» выделения или «прорывные» кровотечения. В дальнейшем, после планового 7-дневного перерыва, регулярный прием препарата Регулон может быть продолжен.

Для переноса менструации на отличный от привычной схемы приема день недели, женщине рекомендуется сократить длительность перерыва на желаемое количество дней. Чем короче будет перерыв, тем выше риск того, что кровотечение «отмены» не разовьется, а на фоне приема последующей упаковки будут отмечаться «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения (в период отложенной менструации).

Побочное действие

Описание отдельных нежелательных реакций

Увеличение риска развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии, было отмечено у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы. Более подробная информация представлена в разделе «Меры предосторожности».

Кроме того, при приеме комбинированных пероральных контрацептивов наблюдались другие нежелательные явления, такие как артериальная гипертензия, гормонозависимые

опухоли (например, опухоли печени, молочной железы), хлоазма, что подробно описано в разделе «Меры предосторожности».

Как при приеме любых КОК, может наблюдаться изменение характера менструального кровотечения, в особенности в первый месяц приема. Могут наблюдаться изменения частоты кровотечений (полное исчезновение, снижение или увеличение частоты), интенсивности (снижение или увеличение) или продолжительности.

Возможные нежелательные эффекты, описанные у женщин, принимавших КОК, содержащие 150 микрограмм дезогестрела и 20 микрограмм этинилэстрадиола (как в препарате Регулон), а также общие для КОК нежелательные явления приведены в таблице ниже¹. Все нежелательные явления классифицированы по системам органов и по частоте развития; очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечастые ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$) и редкие ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$).

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Задержка жидкости	
Нарушения психики	Подавленное настроение Изменения настроения	Снижение либидо	Повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень	
Нарушения со стороны органа зрения			Непереносимость контактных линз
Нарушения со стороны сосудов			Венозные тромбозные осложнения (ВТЭ) Артериальные тромбозные осложнения (АТЭ)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Боль в животе	Рвота Диарея,	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Центр Министрства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Крапивница	Узловатая эритема Многоформная эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Болезненность молочных желез Боль в молочных железах	Увеличение молочных желез	Выделения из влагалища Выделения из молочных желез
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Увеличение массы тела		Снижение массы тела

¹Для описания конкретных нежелательных реакций приведен наиболее подходящий термин MedDRA. Синонимы или связанные с явлением состояния не указаны, однако их следует принимать во внимание.

Взаимодействия

«Прорывное» кровотечение и/или несостоятельность контрацептивного эффекта могут являться результатами взаимодействия других лекарственных средств (индуцирующих микросомальные ферменты) с пероральными контрацептивами.

Передозировка

О серьезных побочных эффектах, развивающихся при передозировке пероральных контрацептивов, не сообщалось. Возможными симптомами в данном случае могут быть: тошнота, рвота, а также небольшое кровотечение из влагалища у молодых девушек. Таким образом, передозировка препарата лечения не требует. Тем не менее, при выявлении передозировки в течение 2-3 часов, либо при приеме большого количества таблеток может быть проведено промывание желудка. Специфического антидота не существует, следует проводить симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

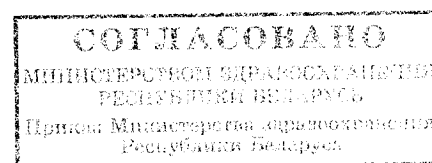
Примечание: для выявления возможных лекарственных взаимодействий и связанных с этим рекомендаций следует учитывать информацию из Инструкций по медицинскому применению сопутствующих препаратов.

Фармакодинамические взаимодействия

Совместное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, может увеличить риск повышения активности АЛТ (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Таким образом, пациенткам, принимающим Регулон, следует перейти на альтернативный метод контрацепции (например, на контрацептивные препараты, содержащие только прогестаген или негормональные методы) до начала терапии по схеме применения комбинированных препаратов. Прием препарата Регулон можно возобновить через 2 недели после завершения терапии по схеме применения комбинированных препаратов.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на Регулон



Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может привести к «прорывному» кровотечению и/или несостоятельности контрацептивного эффекта.

Тактика

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней приема. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция ферментов может сохраняться до 4 недель.

Краткосрочное лечение

Женщинам, которые получают лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов, в дополнение к КОК рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или иной метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода сопутствующей терапии и еще в течение 28 дней после ее отмены. Если применение препарата-индуктора продолжается после приема последней таблетки КОК из текущей упаковки, следует начать прием таблеток из новой упаковки, попустив перерыв в приеме.

Долгосрочное лечение

Женщинам, получающим длительную терапию препаратами, индуцирующими ферментную систему печени, рекомендовано использовать другой негормональный надежный метод контрацепции.

В литературе описаны следующие взаимодействия:

Субстанции, приводящие к увеличению клиренса КОК (снижение эффективности КОК за счет индукции микросомальных ферментов), например:

Барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, рифабутин и препарат для лечения ВИЧ ритонавир, невирапин и эфавиренз и возможно также фелбамат, гризеофульвин окскарбазепин, топирамат и препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

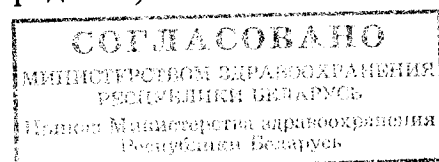
Субстанции, оказывающие переменный эффект на клиренс КОК:

При одновременном назначении с КОК многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, в том числе комбинации с ингибиторами протеазы вируса гепатита С могут увеличивать или уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. Эффект данных изменений может быть в некоторых случаях клинически значимым.

Поэтому для выявления возможных лекарственных взаимодействий и связанных с этим рекомендаций следует учитывать информацию из Инструкций по медицинскому применению сопутствующих препаратов, предназначенных для лечения ВИЧ-инфекции/гепатита С. В случае любых сомнений женщинам, получающим ингибиторы протеазы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, следует использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

Влияние препарата Регулон на другие лекарственные препараты

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других действующих веществ. Поэтому их концентрации в плазме и тканях могут как повышаться (например, циклоспорина), так и снижаться (например, ламотриджина).



Другие взаимодействияЛабораторные исследования

Прием стероидных контрацептивов может влиять на результаты отдельных лабораторных анализов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также концентрации в сыворотке транспортных белков плазмы, таких как кортикостероид-связывающий глобулин и липидо/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, свертываемости крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за пределы нормальных значений лабораторных показателей.

Меры предосторожности***Предупреждения***

При наличии любого из нижеперечисленных состояний или факторов риска с женщиной следует обсудить обоснованность применения препарата Регулон.

В случае ухудшения течения или возникновения данных состояний или факторов риска, женщине рекомендуется обратиться к своему лечащему врачу и обсудить с ним возможность прекращения приема препарата Регулон.

1. Нарушения кровообращения***Риск возникновения венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭ)***

Применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) повышает риск венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭ) у пациентов, принимающих их, по сравнению с теми, кто не принимает данные препараты.

Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированы с наименьшим риском ВТЭ. Другие препараты, такие как Регулон, могут в два раза увеличивать риск возникновения ВТЭ. Решение о применении препарата, не относящегося к препаратам с наименьшим риском возникновения ВТЭ, следует принимать только после беседы с женщиной. Необходимо убедиться, что она осознает риск возникновения ВТЭ при приеме препарата Регулон, а также влияние на него имеющихся у нее факторов риска, и что наибольший риск развития ВТЭ отмечается в первый год применения препарата. Кроме того, существуют данные, согласно которым риск повышается при возобновлении приема комбинированных гормональных контрацептивов после перерыва в течение 4 недель и более.

За год ВТЭ развиваются примерно у 2 из 10 000 небеременных и не принимающих комбинированные гормональные контрацептивы женщин. Однако индивидуальный риск женщины может оказаться гораздо выше, учитывая имеющиеся у нее факторы риска (см. ниже).

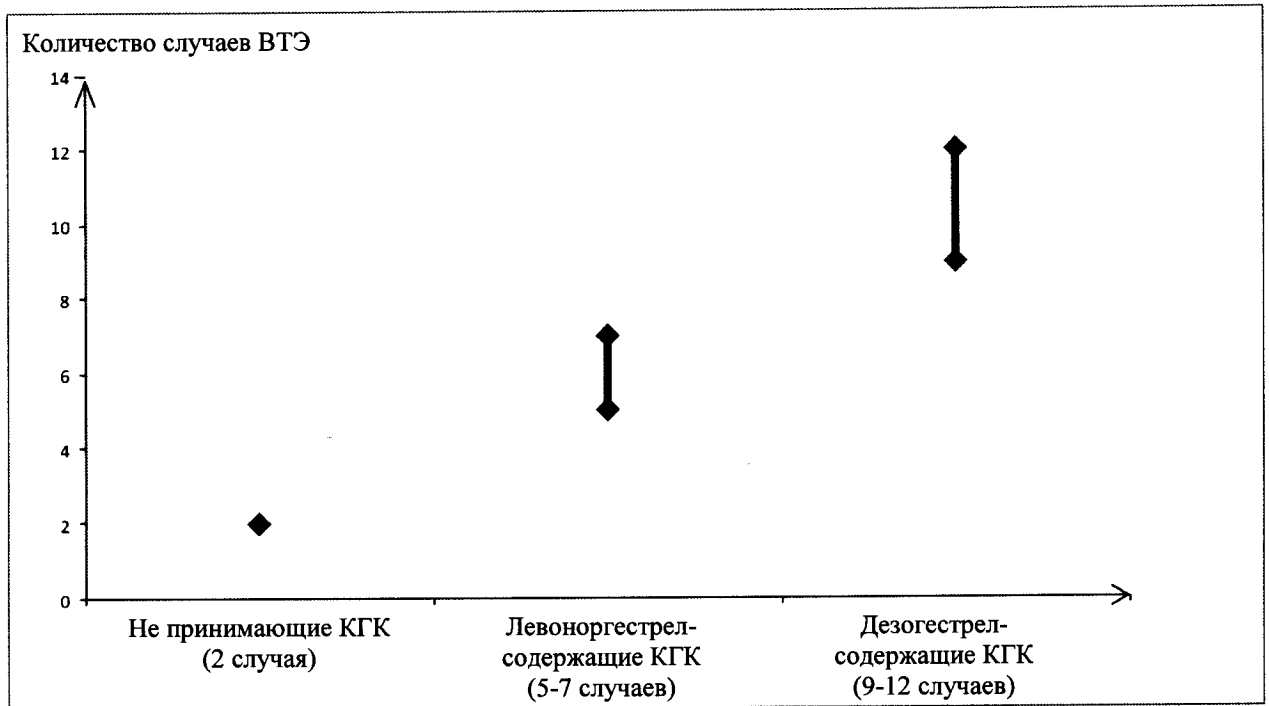
Согласно оценке¹, из 10 000 женщин, которые применяют КГК, содержащие дезогестрел, у 9 - 12 в течение года развиваются ВТЭ (по сравнению приблизительно с 6² случаями среди женщин, использующих левоноргестрел-содержащие КГК).

¹Такие значения частоты получили путем анализа совокупности данных эпидемиологических исследований, используя относительные риски для разных препаратов в сравнении с таковым для КГК, содержащих левоноргестрел.

²Медиана диапазона 5-7 на 10000 женщино-лет, основанная на относительном риске для КГК, содержащих левоноргестрел, в сравнении с не использованием, составляет приблизительно 2,33.

В обоих случаях количество ВТЭ за год оказывается меньшим, чем количество, ожидаемое в период беременности или послеродовой период. ВТЭ могут закончиться летальным исходом в 1-2 % случаев.

Количество случаев ВТЭ на 10000 женщин в год



В очень редких случаях сообщалось о развитии у пациенток, принимающих КГК, тромбозов других сосудов (например, печеночных, мезентериальных, почечных или ретиальных вен и артерий).

Факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ)

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений при применении КГК может значительно повышаться у женщин с дополнительными факторами риска, в частности, с множественными факторами риска (см. таблицу).

Препарат Регулон противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые обуславливают ее попадание в группу высокого риска развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск развития ВТЭ. Если соотношение «польза/риск» при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ)

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Очень важно учитывать присутствие также других факторов риска.
Длительная иммобилизация,	В таких ситуациях рекомендуется прекратить

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

<p>обширное оперативное вмешательство, любые оперативные вмешательства на нижних конечностях или в области таза, нейрохирургические операции или обширные травмы.</p> <p>Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью свыше 4 часов, также может быть фактором риска развития ВТЭ, в особенности у женщин с дополнительными факторами риска.</p>	<p>применение пластыря/таблетки/кольца (в случае планового оперативного вмешательства – не менее чем за четыре недели) и не возобновлять его до истечения двух недель после полного восстановления подвижности. Чтобы избежать нежелательной беременности, прибегают к другому методу контрацепции. В том случае, если прием препарата Регулон не был прекращен заранее, рассматривают возможность проведения антитромботической терапии.</p>
<p>Отягощенный семейный анамнез (случаи венозных тромбоэмболических осложнений у ближайших родственников – брата, сестры, родителя, особенно в относительно молодом возрасте, т. е. до 50 лет).</p>	<p>Если возникает подозрение о наследственной предрасположенности, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения об использовании любого КГК.</p>
<p>Любые медицинские состояния, ассоциированные с ВТЭ.</p>	<p>Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.</p>
<p>С возрастом</p>	<p>Особенно после 35 лет</p>

Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен и тромбоза поверхностных вен в развитии или прогрессировании тромбоза вен.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоза во время беременности и особенно в первые 6 недель послеродового периода (информацию по беременности и лактации см. в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

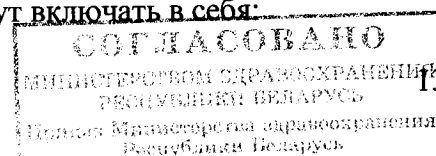
Симптомы венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ)

Женщины должны быть информированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать в себя:

- односторонний отек нижней конечности и/или ступней, или отек вдоль вены нижней конечности;
- боль или болезненность в нижней конечности, которые ощущаются в положении стоя или во время ходьбы;
- повышение температуры пораженной нижней конечности; покраснение кожи или изменение цвета кожи нижней конечности.

Симптомы тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) могут включать в себя:



- внезапно начавшуюся беспричинную одышку или частое дыхание;
- внезапный кашель без очевидной причины, возможно с кровью;
- острую боль в груди;
- предобморочное состояние или головокружение;
- частое или неритмичное сердцебиение.

Некоторые из приведенных симптомов (например, одышка, кашель) неспецифичны и могут быть ошибочно приняты за более распространенные или менее тяжелые заболевания (например, инфекционные заболевания дыхательных путей).

Прочие признаки закупорки сосудов могут включать в себя внезапную боль, отек и слабовыраженную синюшность конечности.

В случае эмболии сосудов глаза симптомы могут варьировать от размытости зрения (без болевых ощущений) до (при прогрессировании) его потери. В отдельных случаях полная потеря зрения может развиваться практически сразу.

Риск развития артериальных тромбэмболических осложнений (АТЭ)

Результаты эпидемиологических исследований позволили связать применение КГК с повышенным риском развития артериальных тромбэмболических осложнений (инфаркт миокарда) или нарушением мозгового кровообращения (например, транзиторное нарушение мозгового кровообращения, инсульт). Случаи артериальной тромбэмболии могут быть летальными.

Факторы риска развития артериальных тромбэмболических осложнений (АТЭ)

Риск развития артериальных тромбэмболических осложнений или нарушений мозгового кровообращения при применении комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) возрастает у женщин с факторами риска (см. таблицу). Препарат Регулон противопоказан женщинам с одним серьезным фактором риска или множественными факторами риска развития АТЭ, которые обуславливают ее попадание в группу высокого риска развития артериальной тромбэмболии (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск. Если соотношение «польза/риск» при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития артериальных тромбэмболических осложнений (АТЭ)

Фактор риска	Примечание
С возрастом	Особенно после 35 лет
Курение	Женщинам, желающим применять КГК, рекомендуется отказаться от курения. Женщинам старше 35 лет, не отказавшимся от курения, настоятельно рекомендуется выбрать другие методы контрацепции.
Артериальная гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Это особенно важно для женщин с дополнительными факторами риска.
Отягощенный семейный анамнез (случаи артериальной тромбэмболии у ближайших родственников – брата, сестры,	Если возникает подозрение о наследственной предрасположенности, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения об использовании любого

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Центр Министрства здравоохранения
Республики Беларусь

родителя, особенно в относительно раннем возрасте, т.е. до 50 лет)	КГК.
Мигрень	Повышение частоты или степени тяжести мигрени во время применения КГК (что может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) могут стать причиной немедленной отмены препарата.
Любые состояния, ассоциированные с нежелательными сосудистыми явлениями.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца и фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы артериальных тромбэмболических осложнений (АТЭ)

Женщины должны быть информированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя:

- внезапную слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапные затруднения при ходьбе, головокружение, потерю равновесия или координации;
- внезапно возникшую спутанность сознания, нарушения речи или понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном или в обоих глазах;
- внезапную, выраженную или длительную головную боль без известных причин;
- потерю сознания или обморок с судорогами или без.

Временный характер симптомов позволяет предположить транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

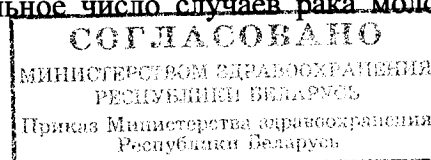
Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать в себя:

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение стеснения или переполнения в груди, в руке или за грудиной;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, горло, руку, желудок;
- ощущение переполнения, нарушения пищеварения или удушья;
- потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
- крайнюю степень слабости, тревожность или одышку;
- частое или неритмичное сердцебиение.

2. Опухоли

Эпидемиологические исследования показывают, что длительный прием пероральных контрацептивов является фактором риска в развитии рака шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Тем не менее, до сих пор не существует единого мнения о том, насколько полученные данные подвержены влиянию систематических ошибок (например, отличия в количестве половых партнеров или использование методов барьерной контрацепции).

В соответствии с результатами мета-анализа 54 международных исследований, у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, относительный риск развития рака груди несколько увеличен (ОР = 1,24). В течение 10 лет после прекращения приема КГК дополнительный риск постепенно исчезает. Поскольку рак молочной железы у женщин до 40 лет встречается редко, дополнительное число случаев рака молочной



железы, диагностированных у пациенток, постоянно принимающих и недавно начавших прием КГК, по отношению к суммарному риску развития рака молочной железы невелико. Эти исследования не представили доказательств причинно-следственной связи. Причины отмеченного повышения риска могут быть обусловлены более ранней диагностикой рака молочной железы у пациенток, принимающих КОК, биологическими эффектами препаратов КОК или сочетанием обоих факторов. Злокачественные новообразования молочной железы у пациенток, когда-либо принимавших КОК, как правило, были менее запущены клинически, чем у женщин, никогда не принимавших КОК.

У женщин, принимавших препараты КОК, в редких случаях были отмечены доброкачественные и, еще реже, злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях такие опухоли приводили к внутрибрюшным кровотечениям с угрозой жизни.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, в случае сильной боли в верхней части живота, увеличения печени или наличия признаков внутрибрюшного кровотечения, в рамках дифференциальной диагностики следует подозревать опухоль печени.

3. Прочие состояния

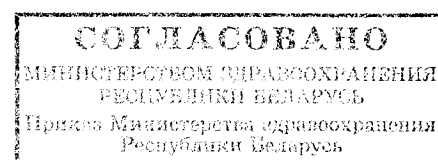
Депрессивное настроение и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов (см. раздел «Побочное действие»). Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует посоветовать обратиться к своему врачу в случае появления изменений настроения и депрессивных симптомов, в том числе, вскоре после начала лечения.

У женщин с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом гипертриглицеридемии при приеме КГК следует учитывать возможный повышенный риск развития панкреатита.

Хотя у многих женщин, принимающих КОК, было отмечено небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко. Взаимосвязи между приемом КОК и клинически проявляющейся артериальной гипертензией не выявлено. Однако в случае продолжающейся клинически значимой артериальной гипертензии на фоне приема КОК целесообразно отменить прием КОК и начать лечение артериальной гипертензии. По необходимости прием КОК может быть возобновлен, если с помощью гипотензивной терапии удалось достичь нормальных значений артериального давления.

Сообщалось о развитии или прогрессировании при беременности и приеме КОК следующих состояний (однако связь с приемом КОК убедительно не доказана): желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорей Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, обусловленная отосклерозом, ангионевротический отёк (в т.ч. наследственный).

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены комбинированных пероральных контрацептивов до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к норме. Рецидив холестатической желтухи, впервые возникший во время беременности или при предыдущем приеме половых стероидных гормонов, требует прекращения приема КОК.



Несмотря на то, что комбинированные пероральные контрацептивы могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, данные в пользу необходимости изменения схемы лечения у больных сахарным диабетом, принимающих КГК, отсутствуют. Тем не менее, женщины с диабетом, принимающие КГК, должны быть под тщательным медицинским наблюдением.

С приемом КГК была связана повышенная вероятность развития неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

Иногда может развиваться хлоазма (особенно у женщин с хлоазмой во время беременности в анамнезе). Пациенткам со склонностью к хлоазме следует избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового излучения во время приема КГК.

При выборе метода(ов) контрацепции следует принимать во внимание всю приведенную выше информацию.

Медицинское обследование/ консультация

До начала применения или повторного назначения препарата Регулон следует провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях (см. раздел «Противопоказания») и особых указаниях и мерах предосторожности (см. раздел «Меры предосторожности»). Важно обратить внимание женщины на риск возникновения венозного и артериального тромбоза, включая риск от применения препарата Регулон в сравнении с другими КГК, на симптомы ВТЭ и АТЭ, а также на установленные факторы риска и предпринимаемые действия в случае подозрения на развитие тромбоза.

Необходимо, чтобы женщина внимательно прочитала листок-вкладыш с информацией для пациента и следовала представленным в нем рекомендациям. Частота и вид осмотров должны основываться на практических рекомендациях с их адаптацией индивидуально для каждой женщины.

Следует предупредить женщину, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

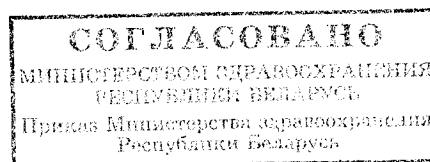
Снижение эффективности контрацепции

Эффективность КГК может снижаться в случае пропуска таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»), расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Способ применения и дозы») или при сопутствующем применении других лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В связи с риском уменьшения концентрации препарата Регулон в плазме, а также снижения его клинических эффектов, следует избегать его совместного приема с растительными препаратами, содержащими в своем составе зверобой (*Hypericum perforatum*) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Контроль менструального цикла.

На фоне приема любых КГК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений является значимой только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.



В случае если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует обратить внимание на негормональные причины этих состояний и исключить злокачественные новообразования или беременность. Может быть проведено диагностическое выскабливание. -

У некоторых женщин кровотечение «отмены» может не развиваться во время перерыва в приеме пероральных контрацептивов. Если КГК принимались согласно указаниям, описанным в разделе «Способ применения и дозы», то маловероятно, что у женщины наступит беременность. Тем не менее, если до первого отсутствия кровотечения «отмены» КГК принимались не в соответствии с инструкцией, или отсутствуют подряд два кровотечения отмены, то до продолжения приема КГК должна быть исключена беременность.

Повышение активности АЛТ

Во время клинических испытаний с пациентами, применявших для лечения инфекций вирусного гепатита С лекарственные средства, содержащие омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, было выявлено повышение активности АЛТ более, чем в 5 раз превышающее верхний предел нормы и возникающее чаще у женщин, использующих этинилэстрадиол-содержащие препараты, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Регулон содержит лактозу. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами:

Влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами отмечено не было.

Упаковка

21 таблетка, покрытая пленочной оболочкой в блистере (ПВХ/ПВДХ – алюминиевая фольга).

1 или 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. В картонную коробку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

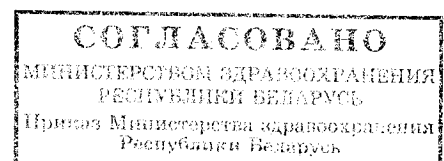
Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия



3329 - 2018

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru