

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

РЕГУЛОН®
(REGULON®)

Склад:

діючі речовини: дезогестрел, етинілестрадіол;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить дезогестрелу 0,15 мг та етинілестрадіолу 0,03 мг;

допоміжні речовини: альфа-токоферол (all- 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.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Дезогестрел та естроген. Код АТС G03A A09.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

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

- ☐ Встановлена вагітність або можлива вагітність.
- ☐ Помірна або виражена гіпертензія.
- ☐ Гіперліпопротеїнемія.
- ☐ Наявність або вказівка в анамнезі на венозну тромбоемболію (наприклад тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії).
- ☐ Наявність або вказівка в анамнезі на артеріальну тромбоемболію (наприклад інфаркт міокарда, цереброваскулярні порушення), чи стан, що їй передуює (наприклад стенокардія, транзиторна ішемічна атака).
- ☐ Наявність тяжких або множинних факторів ризику виникнення артеріального або венозного тромбозу (див. розділ «Особливості застосування»).
- ☐ Спадкова чи набута схильність до артеріального або венозного тромбозу, наприклад резистентність до активованого протеїну С, дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, гіпергомоцистеїнемія та антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт).
- ☐ Цукровий діабет із судинними ускладненнями.
- ☐ Панкреатит у даний час або в анамнезі, що супроводжується вираженою гіпертригліцеридемією.
- ☐ Тяжкі захворювання печінки, холестатична жовтяниця або гепатит, у т. ч. в анамнезі (у разі відсутності нормалізації печінкових проб і протягом 3 місяців після їх нормалізації), жовтяниця у період вагітності в анамнезі, жовтяниця унаслідок прийому стероїдів, синдром Ротора та синдром Дубіна-Джонсона, печінково-клітинні пухлини і порфірія.
- ☐ Холелітаз.
- ☐ Пухлини печінки, у т. ч. в анамнезі (доброякісні або злоякісні).
- ☐ Виявлення або підозрювані естроген-залежні пухлини (наприклад статевих органів і молочних залоз), гіперплазія ендометрія.
- ☐ Кровотечі з піхви неясної етіології.
- ☐ Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами (див. розділ «Особливості застосування»).
- ☐ Системний червоний вовчак, у т. ч. в анамнезі.
- ☐ Сильний свербіж, герпес вагітних, поява або прогресування отосклерозу у період

попередньої вагітності або при прийомі стероїдів.

□ Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату (див. розділ «Склад»).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки необхідно приймати у порядку, зазначеному на блістерній упаковці. 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 якого відбувається кровотеча відміни. На 8-й день після

7-денної перерви (через 4 тижні після прийому першої таблетки, в той же день тижня) починати прийом препарату з наступної упаковки, що також містить 21 таблетку, навіть якщо кровотеча не припинилась. Такої схеми прийому дотримуватися, поки існує необхідність у контрацепції. При дотриманні вказівок лікаря контрацептивний ефект зберігається і на час перерви у прийомі таблеток.

Перший прийом препарату Регулон

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

Прийом таблеток можна починати 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.

Прийом препарату після абортів у I триместрі

Після викидня або аборту починати прийом таблеток слід одразу ж. У цьому випадку немає необхідності у застосуванні додаткових методів контрацепції.

Прийом препарату після пологів або аборту у II триместрі

Жінки, які не годують груддю, можуть розпочинати прийом перорального контрацептиву на 21-28 день після пологів або аборту у II триместрі. У цьому випадку немає необхідності у застосуванні інших методів контрацепції.

Якщо прийом таблеток Регулон розпочати пізніше, тоді у перші 7 днів необхідно застосовувати додаткові (бар'єрні) методи контрацепції.

Якщо після пологів уже був статевий контакт, тоді прийом таблеток слід відкласти до першої менструації. Примітка: жінкам, які годують груддю, не слід приймати комбіновані пероральні контрацептиви, оскільки це може призвести до зменшення кількості грудного молока (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Перехід на препарат Регулон з інших протизаплідних таблеток.

Перехід на прийом таблеток Регулон з інших таблеток, які застосовуються за 21- або 22-денною схемою

Слід прийняти всі таблетки з попередньої упаковки контрацептивного препарату.

Першу таблетку Регулон рекомендується прийняти наступного дня, тобто не потрібно витримувати перерву або чекати початку менструації. Немає необхідності у застосуванні додаткових методів контрацепції.

Перехід на прийом таблеток Регулон з інших протизаплідних таблеток, які застосовуються за 28-денною схемою

Першу таблетку Регулон слід прийняти після прийому останньої активної (яка містить гормони) таблетки з попередньої упаковки, не потрібно витримувати перерву або чекати початку менструації. У цьому випадку немає необхідності у застосуванні додаткових методів контрацепції.

Перехід на прийом таблеток Регулон після використання гормональних препаратів, що містять тільки прогестаген («міні-пілі», ін'єкція або імплантат) або з внутрішньоматкової системи (ВМС), що вивільняє прогестаген

Першу таблетку Регулон слід прийняти у перший день менструального циклу. У цьому випадку немає необхідності у застосуванні додаткових методів контрацепції.

Якщо при прийомі «міні-пілі» не виникає менструація, то після виключення вагітності можна починати прийом препарату Регулон у будь-який день циклу. Але в цьому випадку у перші 7 днів необхідно застосовувати додаткові методи контрацепції.

Жінка може розпочинати застосування препарату Регулон у день видалення імплантату або ВМС, у випадку ін'єкції – замість наступної ін'єкції. У цих випадках жінка має використовувати додатково бар'єрний метод протягом перших 7 днів застосування таблеток.

У всіх описаних випадках при необхідності додаткових методів контрацепції може бути рекомендовано наступне: використання шийкового ковпачка зі сперміцидним гелем, презерватива або утримання від статевих контактів.

Застосування календарного методу у цих випадках не рекомендується.

Затримка початку менструації

Якщо є необхідність у затримці часу початку менструації, слід продовжувати прийом таблеток Регулон на наступний день після закінчення поточної упаковки, без перерви. Затримку можна продовжити аж до закінчення другої упаковки. При затримці менструації можуть з'являтися проривні кровотечі або кров'янисті виділення, але це не знижує протизаплідної дії препарату. Регулярний прийом Регулона можна відновити після звичайної 7-денної перерви.

Пропущені таблетки

Якщо після пропуску прийому таблетки минуло не більше 12 годин, протизаплідна дія препарату не зменшується. Жінці потрібно одразу прийняти забуту таблетку, а далі продовжити прийом препарату у звичний час.

Якщо після пропуску таблетки пройшло більше 12 годин, протизаплідна дія препарату може зменшитися.

У разі пропуску необхідно враховувати два основних правила:

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

Відповідно до цього при прийомі таблеток необхідно керуватися наступними рекомендаціями.

Тиждень 1

Жінці потрібно одразу прийняти забуту 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 бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. Якщо у попередні 7 днів був статевий контакт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше пропущено таблеток і чим ближче вони до перерви, тим вищий ризик настання вагітності.

Тиждень 2

Жінці потрібно одразу прийняти забуту таблетку, навіть якщо це означатиме прийом двох таблеток одночасно. Потім слід продовжити регулярний прийом у звичний час доби. За умови правильного застосування таблеток протягом 7 днів до забутої таблетки необхідності у додаткових заходах контрацепції немає, але якщо пропущено більше 1 таблетки, слід застосовувати додатковий метод контрацепції протягом 7 днів.

Тиждень 3

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

1. Слід одразу прийняти забуту таблетку, навіть якщо це означатиме прийом двох таблеток одночасно. Потім слід продовжити регулярний прийом у звичний час доби. Почати нову упаковку одразу після прийому останньої таблетки з поточної упаковки, тобто не робити перерви між упаковками. Настання менструальної кровотечі до закінчення прийому другої упаковки таблеток мало ймовірно, але під час прийому таблеток можуть з'являтися проривні кровотечі або кров'янисті виділення.

2. Можна припинити прийом таблеток з поточної упаковки. У цьому випадку жінці слід витримати 7-денну перерву, включаючи ті дні, коли вона забула прийняти таблетки, і потім почати нову упаковку. Якщо жінка забула прийняти таблетки, і потім менструальна кровотеча у першу нормальну перерву у прийомі таблеток не настала, слід враховувати можливість настання вагітності.

Заходи при блюванні і діареї

Якщо після прийому препарату з'являється блювання або діарея, всмоктування препарату може бути неповним. Якщо симптоми припинилися протягом 12 годин, слід додатково прийняти ще одну таблетку з резервної упаковки, після чого продовжити прийом таблеток зі старої упаковки як зазвичай. Якщо симптоми продовжуються більше 12 годин, то необхідно використовувати додаткові методи контрацепції до відновлення роботи шлунка і кишечника, а також у наступні 7 діб.

Побічні реакції.

Тяжкі побічні реакції, що вимагають відміни препарату

□ Відомо про виявлений зв'язок між прийомом пероральних контрацептивів і збільшенням ризику венозних та артеріальних тромботичних і тромбоемболічних захворювань, у т. ч. інфаркту міокарда, інсульту, тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії. Ці побічні реакції виникають рідко.

Дуже рідко повідомляється про тромбози інших вен або артерій, у т. ч. печінкових, мезентеріальних, ниркових та ретинальних. Єдиної думки про вплив прийому пероральних контрацептивів на частоту виникнення цих побічних реакцій немає.

□ При появі артеріальної гіпертензії препарат слід негайно відмінити.

□ Застосування КПК, які містять естроген, може викликати ріст пухлин, залежних від статевих стероїдних гормонів, тому застосування таких препаратів жінкам з подібними пухлинами протипоказано.

□ З пацієнткою слід обговорити можливе збільшення ризику розвитку раку грудей і зважити співвідношення користі і ризику прийому КПК, враховуючи, що вони доведено можуть знижувати ризик розвитку деяких інших видів раку, наприклад раку яєчників і ендометрія.

□ Застосування пероральних контрацептивів може призвести до розвитку холестатичної жовтяниці або холелітіазу.

□ Жінки з гіпертригліцеридемією або таким захворюванням у сімейному анамнезі схильні до підвищеного ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.

□ При гострих і хронічних порушеннях функції печінки застосування препарату слід припинити до повернення результатів функціональних тестів печінки до нормальних значень.

□ Холестатична жовтяниця, яка розвинулася на ранніх термінах вагітності або при попередньому застосуванні статевих стероїдних гормонів, вимагає припинення прийому протизаплідних таблеток.

□ Хоча протизаплідні таблетки можуть впливати на периферичну стійкість до інсуліну і толерантність до глюкози, показань для необхідності зміни режиму дозування для пацієнток, які страждають на діабет і приймають протизаплідні пігулки, немає. Тим не менше, під час прийому протизаплідних таблеток слід вести ретельний нагляд за жінками з діабетом.

□ Іноді можлива поява хлоазми, особливо у жінок, які мають анамнез даного захворювання у період вагітності. Тим жінкам, у яких є ризик появи хлоазми, варто уникати прямих сонячних променів або ультрафіолетового випромінювання під час прийому таблеток.

□ Дуже рідко застосування пероральних контрацептивів може активувати реактивний системний червоний вовчак.

□ Ще одним рідкісним ускладненням, що розвиваються у результаті прийому пероральних контрацептивів, є хорея Сиденгама, яка минає після відміни препарату.

Інші менш тяжкі побічні реакції, що розвиваються при прийомі препарату Регулон

З боку репродуктивної системи: міжменструальні кровотечі, аменорея після відміни препарату, зміна стану піхвового слизу, збільшення розміру фіброміоми матки, погіршення перебігу ендометріозу і деяких інфекцій піхви, наприклад кандидозу.

□ З боку молочних залоз: напруженість, біль, збільшення, секреція.

□ З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання.

□ З боку шкіри: вузликувата еритема, висипи, хлоазма.

□ З боку органів зору: підвищення чутливості рогівки при носінні контактних лінз.

□ З боку центральної нервової системи: головний біль, мігрень, лабільність настрою, депресія.

□ З боку обміну речовин: затримка рідини в організмі, зміна маси тіла, зниження

толерантності до глюкози.

Є повідомлення про виникнення або погіршення перебігу у період вагітності або прийомі КПК наступних станів, однак їх зв'язок з прийомом протизаплідних таблеток непереконливий: жовтяниця та/або свербіж у зв'язку з холестаазом; утворення жовчних каменів; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітично-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; пов'язана з отосклерозом втрата слуху; хвороба Крона, виразковий коліт, епілесія, міома матки.

Побічні реакції, які виникають при застосуванні препарату Регулон:

З боку імунної системи: гіперчутливість.

З боку харчування та обміну речовин: затримка рідини.

Психічні розлади: депресія, лабільність настрою, зниження лібідо, підвищення лібідо.

З боку нервової системи: головний біль, нервозність, запаморочення, мігрень.

З боку органів зору: непереносимість контактних лінз.

З боку органів слуху і рівноваги: отосклероз.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, тромбоз, емболія.

З боку травної системи: нудота, біль у животі, блювання, діарея.

З боку шкіри та підшкірних тканин: акне, висипання, кропив'янка, вузликувата еритема, мультиформна еритема, алопеція.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: проривні кровотечі, кров'янисті виділення, болючість молочних залоз, напруженість молочних залоз, дисменорея, передменструальний синдром, аменорея, збільшення молочних залоз, виділення із піхви, виділення із молочних залоз.

Системні порушення та ускладнення у місці введення: збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

Деякі побічні реакції, які розвиваються у жінок при застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів, докладно описані у розділі «Особливості застосування»). Вони включають: венозні тромбоемболічні порушення; артеріальні тромбоемболічні порушення; артеріальну гіпертензію; гормонально залежні пухлини (наприклад пухлини печінки, рак грудей); хлоазму.

Передозування.

Після прийому великої дози пероральних контрацептивів серйозних побічних реакцій не відзначалось.

Симптоми, які можуть виникати у цьому випадку: нудота, блювання, у молодих дівчат – невелика в агінальна кровотеча. Однак якщо передозування виявлено протягом

2-3 годин або прийнято велику кількість таблеток, слід зробити промивання шлунка. Антидоту немає, слід застосовувати симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Регулон протипоказаний у період вагітності. Перед початком прийому препарату Регулон необхідно виключити вагітність. При настанні вагітності під час прийому Регулон препарат слід негайно відмінити.

Відомо, що частота вроджених вад у дітей жінок, які застосовували пероральну контрацепцію до вагітності, не збільшується, тератогенного або мутагенного ефекту при використанні таблеток у ранні терміни вагітності не виявлено.

Період годування груддю. Пероральні контрацептиви можуть знижувати кількість грудного молока і змінювати його склад, крім того, вони проникають у грудне молоко(при цьому докази небажаної дії на здоров'я новонароджених відсутні), тому їх застосування жінкам, які годують груддю, не рекомендується.

Діти.

Препарат Регулон не призначений для застосування дітям.

Особливості застосування.

Відносні протипоказання

Якщо під час прийому препарату присутній будь-який із зазначених нижче станів, необхідно зважити користь від прийому перорального контрацептива і можливі ризики у кожному окремому випадку, та обговорити їх з пацієнткою до прийняття рішення про застосування препарату.

Стан здоров'я жінки необхідно ретельно контролювати. У разі погіршення, загострення або появи під час прийому таблеток будь-якого із зазначених нижче станів жінці слід звернутися до лікаря. Лікар приймає рішення про припинення застосування КПК та рекомендує інші, негормональні методи контрацепції.

- ☐ Порушення згортання крові.
- ☐ Інші стани, що призводять до збільшення ризику розвитку хвороб системи кровообігу, наприклад прихована чи явна серцева недостатність, ниркова недостатність або дані захворювання в анамнезі.
- ☐ Епілепсія, у т.ч. в анамнезі.
- ☐ Мігрень, у т.ч. в анамнезі.
- ☐ Холелітіаз в анамнезі.
- ☐ Наявність факторів ризику появи естроген-залежних пухлин, естроген-чутливих порушень, наприклад фіброміома матки або ендометріоз.
- ☐ Цукровий діабет.
- ☐ Тяжка депресія, у т.ч. в анамнезі. Якщо депресія пов'язана з порушенням обміну триптофану, то з метою корекції можна застосовувати вітамін В₆.
- ☐ Серпоподібноклітинна анемія, тому що в окремих випадках, наприклад інфекції, гіпоксії, естрогенвмісні препарати при цій патології можуть провокувати явища тромбоемболії.
- ☐ У разі відхилень у результатах печінкових проб прийом таблеток слід припинити.

Тромбоемболічні захворювання

Відомо, що є зв'язок між прийомом пероральних контрацептивів та підвищенням ризику розвитку артеріальних і венозних тромбоемболічних захворювань, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії). Однак дані явища розвиваються рідко. Доведений підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) при застосуванні пероральних контрацептивів. Однак вона розвивається значно рідше, ніж при вагітності, коли її частота оцінюється у 60 випадків на 100000 вагітностей. Відомо, що ризик розвитку венозної тромбоемболії у жінок, які приймають пероральні контрацептиви, що містять дезогестрел і гестоден (так звані «таблетки третього покоління»), вищий, ніж у жінок, які приймають таблетки, що містять левоноргестрел (так звані «таблетки другого покоління»).

Частота виникнення ВТЕ у здорових невагітних жінок, які не приймають пероральні гормональні контрацептиви, становить 5-10 випадків на 100000 жінок у рік. Ризик розвитку ВТЕ особливо високий на першому році контрацепції серед жінок, які до цього ніколи не приймали комбіновані пероральні контрацептиви. 1-2 % випадків ВТЕ закінчуються летально. Частота виникнення у жінок, які приймають таблетки другого і третього покоління, становить приблизно 15 випадків на 100000 жінок у рік і 25 випадків на 100000 жінок у рік відповідно. Ризик виникнення ВТЕ збільшується з віком, а також при наявності інших факторів ризику, наприклад ожиріння.

Відомо, що у жінок, які приймають КПК, що містять етинілестрадіол, частіше у кількості 30 мкг, і прогестин, наприклад дезогестрел, ризик розвитку ВТЕ вищий порівняно з жінками, які приймають КПК, що містять етинілестрадіол у кількості менше 50 мкг і прогестин левоноргестрел. Для препаратів з вмістом етинілестрадіолу 30 мкг у комбінації з дезогестрелом або гестоденом порівняно з препаратами, які містять етинілестрадіол у кількості менше 50 мкг і левоноргестрел, загальний відносний ризик розвитку ВТЕ оцінюється в 1,5-2. Частота виникнення ВТЕ при прийомі пероральних контрацептивів, що містять левоноргестрел з етинілестрадіолом у кількості менше 50 мкг, становить приблизно 20 випадків на 100000 жінок-років застосування. Для Регулона частота виникнення становить приблизно 30-40 на 100000 жінок-років застосування: тобто додатково 10-20 випадків на 100000 жінок-років застосування. Частка відносного ризику для додаткових випадків вища у жінок, які приймають комбіновані пероральні контрацептиви перший рік, протягом якого ризик розвитку ВТЕ максимальний для всіх комбінованих пероральних контрацептивів.

Є дані про дуже рідкі випадки виникнення артеріального або венозного тромбозу у печінковій, брижовій, нирковій ділянці або у зоні сітківки.

Ризик розвитку артеріальної та/або венозної тромбоемболії зростає:

- ☐ з віком;
- ☐ при палінні (інтенсивне паління і вік посилюють ризик, особливо у жінок віком від 35 років);
- ☐ при наявності у сімейному анамнезі тромбоемболічних захворювань (наприклад артеріальний тромбоз або венозна тромбоемболія у брата чи сестри або батьків у молодому віці). При підозрі на генетичну схильність перед застосуванням препарату необхідно проконсультуватися з фахівцем;
- ☐ при ожирінні (індекс маси тіла понад 30 кг/м²);
- ☐ при дисліпопротейнемії;

- ☐ при артеріальній гіпертензії;
- ☐ при мігрені;
- ☐ при захворюваннях клапанів серця;
- ☐ при фібриляції передсердь;
- ☐ при діабеті;
- ☐ при тривалій іммобілізації, після великого оперативного втручання, оперативного втручання на нижніх кінцівках, тяжкої травми. У цих випадках рекомендується тимчасове припинення застосування пероральних контрацептивів (не пізніше ніж за 4 тижні до оперативного втручання) і поновлення застосування не раніше ніж через 2 тижні після повної ремобілізації).

Єдиної думки про можливий зв'язок варикозного розширення вен і поверхневого тромбофлебиту з ВТЕ немає.

У післяродовий період слід враховувати підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

До інших захворювань, які можуть супроводжуватися побічними реакціями з боку системи кровообігу, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітично-уремічний синдром, хронічна запальна хвороба кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія. У разі збільшення частоти або тяжкості мігрені при застосуванні пероральних контрацептивів (що може бути продромальним або цереброваскулярним явищем), прийом препарату слід негайно припинити. Спадкові або набуті фактори, які можуть вказувати на венозний або артеріальний тромбоз, включають: резистентність до активованого протейну С, гіпергомоцистеїнемію, дефіцит антитромбіну III, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S, наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінних антитіл, вовчакового антикоагулянту).

При оцінці співвідношення користь/ризик прийому препарату слід враховувати, що адекватне лікування даного стану знижує ризик розвитку тромбозу і що ризики, пов'язані з вагітністю, вищі, ніж ризики, пов'язані із застосуванням пероральних контрацептивів.

Симптомами, що вказують на розвиток тромбозу, є:

- ☐ раптовий сильний біль у грудях, що може віддавати у ліву руку;
- ☐ раптова задишка, раптовий кашель;
- ☐ будь-який незвичний сильний тривалий головний біль, особливо якщо він виник вперше чи буває більш вираженим, ніж зазвичай, або у поєднанні з такими симптомами: раптова повна або часткова втрата зору або диплопія, афазія, вертиго, сильне запаморочення, колапс, можливо, з фокальною епілепсією, слабкістю або вираженим онімінням половини тіла, рухові порушення, сильний однобічний біль у литковому м'язі і «гострий» живіт.

Онкологічні захворювання

Гормональні контрацептиви, що містять естроген, стимулюють зростання гормональнозалежних пухлин. Тому застосування гормональних контрацептивів пацієнткам з такими пухлинами протипоказано.

Проведено ряд досліджень з участю жінок, які приймають пероральні контрацептиви, з метою дослідження частоти виникнення раку яєчників, ендометрія, шийки матки і грудей. Згідно з отриманими результатами, пероральні контрацептиви забезпечують хороший захист від розвитку як раку яєчників, так і раку ендометрія.

У деяких дослідженнях повідомляється про збільшення ризику розвитку раку шийки матки у жінок, які довгий час приймали гормональні контрацептиви, але результати досліджень досить суперечливі. У розвитку раку шийки матки грають значну роль статеве поведінка (наприклад різниця у кількості статевих партнерів або у застосуванні бар'єрних контрацептивів) та інші фактори (наприклад інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ)).

Дослідження показали, що відносний ризик розвитку раку молочної залози вищий у жінок, які приймають пероральні гормональні контрацептиви.

Додатковий ризик поступово зникає протягом 10 років після припинення застосування КПК. Рак молочної залози зустрічається рідко у жінок молодше 40 років, додаткова кількість випадків раку грудей у жінок, що приймають у даний час або нещодавно КПК, невелика порівняно із загальним ризиком. Доказів причинно-наслідкового зв'язку у даних дослідженнях не отримано. Більш високе виявлення раку молочної залози може бути пов'язане з більш раннім виявленням раку грудей у жінок, які приймають КПК, з біологічною дією таких контрацептивів або комбінацією обох факторів. Рак грудей, що виявляється у

жінок, які застосовували коли-небудь такі контрацептиви, зазвичай клінічно менш виражений, ніж рак у жінок, які ніколи не приймали такі контрацептиви.

Ризик збільшується з віком. Частка випадків раку грудей у жінок, які приймають таблетки, низька, і прийом таблеток може розцінюватися як один з багатьох факторів ризику. Тим не менше, жінку слід поінформувати про можливість ризику розвитку раку молочної залози, і рішення про прийом таблеток слід приймати виходячи з оцінки співвідношення користь/ризик (КПК забезпечують хороший захист від раку яєчників і ендометрія).

Є численні повідомлення про розвиток доброякісної або злоякісної пухлини печінки у жінок, які тривалий час приймають пероральні контрацептиви. Це слід мати на увазі при диференційно-діагностичній оцінці болю в животі, який може бути пов'язаний зі збільшенням розміру печінки або внутрішньочеревинною кровотечею.

Інші стани

Жінки з гіпертригліцеридемією або таким захворюванням у сімейному анамнезі схильні до підвищеного ризику виникнення панкреатиту при застосуванні КПК.

Хоча у багатьох жінок, які приймають КПК, відбувається невелике зростання артеріального тиску, клінічно значуще його збільшення відзначається дуже рідко. Зв'язок між прийомом КПК та артеріальною гіпертензією не встановлений. Однак при розвитку стійкої клінічно значущої артеріальної гіпертензії у жінок, які приймають КПК, доцільно відмінити прийом КПК і розпочати лікування артеріальної гіпертензії. Якщо досягнення нормального тиску за допомогою гіпотензивної терапії можливе, то можна поновити прийом КПК (у випадку, якщо це вважається доцільним).

Є повідомлення про виникнення або погіршення при вагітності або прийомі КПК наступних станів, однак їх зв'язок з прийомом протизаплідних таблеток непереконливий: жовтяниця та/або свербіж, обумовлені холестазом; утворення жовчних каменів; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітичний уремичний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; пов'язана з отосклерозом втрата слуху; (спадковий) ангіоневротичний набряк.

Гострі або хронічні порушення функції печінки можуть вимагати припинення прийому КПК, доки показники функції печінки не нормалізуються. Рецидив холестатичної жовтяниці, яка виникла при вагітності або попередньому застосуванні статевих стероїдних гормонів, вимагає припинення прийому КПК.

Хоча КПК можуть впливати на периферичну стійкість до інсуліну і толерантність до глюкози, доказів необхідності зміни режиму дозування для пацієнток, які страждають на діабет і приймають КПК, немає. Тим не менше, під час прийому КПК слід вести ретельний нагляд за жінками з діабетом.

З прийомом КПК пов'язаний розвиток хвороби Крона і виразкового коліту.

Регулон містить лактозу. Пацієнткам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю або порушенням всмоктування глюкози-галактози слід це враховувати.

Слід враховувати наведену вище інформацію при виборі методу (методів) контрацепції.

Медичний огляд

Перед початком застосування або повторним призначенням перорального контрацептива необхідно ретельно вивчити сімейний та особистий анамнез, провести фізикальне і гінекологічне обстеження, включаючи вимірювання артеріального тиску, лабораторні дослідження, обстеження молочних залоз, органів малого таза, цитологічний аналіз цервікального мазка. Подібне обстеження слід проводити регулярно. Необхідно виключити вагітність.

Періодичне медичне обстеження також важливе з урахуванням протипоказань і факторів ризику, які можуть бути виявлені у початковий період прийому перорального контрацептива.

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

Зміни лабораторних показників

Під впливом пероральних протизаплідних таблеток, у зв'язку з вмістом естрогенного компонента, може змінюватися рівень деяких лабораторних параметрів, включаючи функціональні показники печінки, нирок, надниркових залоз, щитовидної залози, показники коагуляції та гемостазу, рівні ліпопротеїнів та транспортних протеїнів у плазмі крові.

Хлоазма

Хлоазма може розвиватися, особливо у жінок з анамнезом хлоазми вагітних. Жінкам, у яких є ризик появи хлоазми, варто уникати прямого сонячного світла або ультрафіолетового випромінювання під час прийому таблеток.

Зниження ефективності

Ефективність КПК може знизитися у випадках пропуску таблеток, блювання або одночасного застосування інших лікарських препаратів.

☐ Забуті таблетки

Якщо пацієнтка забула прийняти таблетку у звичний час, таблетку слід прийняти протягом 12 годин. Наступні таблетки треба приймати у звичний час. У таких випадках необхідності у додаткових заходах контрацепції немає.

Якщо одна або більше таблеток не прийняті протягом 12 годин, протизаплідна дія препарату буде знижена. Жінці слід прийняти останню забуту таблетку, навіть якщо це означає прийом двох таблеток в один день, і далі приймати таблетки у звичний час. У таких випадках протягом наступних 7 днів потрібні додаткові заходи контрацепції.

☐ Блювання і діарея

При виникненні блювання або діареї після прийому таблетки всмоктування препарату може бути знижене. Якщо симптоми припинилися протягом 12 годин, слід додатково прийняти ще одну таблетку з резервної упаковки, після чого продовжити прийом таблеток зі старої упаковки як зазвичай. Якщо симптоми продовжуються більше 12 годин, необхідно використовувати додаткові методи контрацепції до відновлення роботи шлунка і кишечника і в наступні 7 днів.

• Одночасне застосування інших лікарських препаратів

Якщо пацієнтка приймає інші лікарські препарати, які можуть зменшити протизаплідну дію таблеток Регулон, слід використовувати додатковий метод контрацепції під час прийому такого препарату. При прийомі таблеток Регулон не слід приймати рослинні препарати, що містять звіробій продірявлений (*Nuregicum perforatum*) через можливе зниження концентрації діючих речовин у плазмі та зниження клінічного ефекту таблеток (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Протизаплідна дія може знижуватися, якщо після кількох місяців прийому препарату Регулон з'являються нерегулярні, мажучі або проривні кровотечі. Якщо кровотечі відміни не відбувається або відзначаються порушення кровотеч, то вагітність малоймовірна і слід продовжити прийом таблеток до закінчення наступної упаковки. Якщо у кінці другого циклу кровотеча відміни не виникає або зберігаються порушення кровотеч, слід припинити прийом таблеток і поновити його тільки після виключення вагітності.

Недостатній контроль циклу

У разі прийому будь-яких КПК можуть виникати нерегулярні кровотечі (кров'янисті виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців застосування препарату. У зв'язку з цим оцінка будь-якої нерегулярної кровотечі значуща тільки після адаптаційного періоду тривалістю приблизно три цикли. При постійних нерегулярних кровотечах або їх появі при регулярних циклах потрібно розглянути негормональні причини і провести відповідні діагностичні заходи для виключення злоякісної пухлини або вагітності, включаючи діагностичне вишкрібання.

У деяких жінок після перерви у застосуванні таблеток кровотеча відміни може не відбуватися. Якщо КПК застосовувався відповідно до розділу «Спосіб застосування та дози», то вагітність малоймовірна. Однак якщо вказівки розділу «Спосіб застосування та дози» перед першою відсутністю кровотечі відміни не були виконані або якщо відсутні підряд дві кровотечі відміни, то слід виключити вагітність перед продовженням прийому КПК.

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

Впливу препарату Регулон на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами не виявлено, але слід враховувати можливість виникнення таких побічних реакцій як головний біль та запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії з лікарськими засобами можуть призвести до проривних кровотеч та/або зниження ефективності протизаплідної дії. Це встановлено для лікарських засобів, які індукують мікросомальні ферменти, що призводить до підвищеного кліренсу статевих гормонів (наприклад гідантоїн, барбітурати, примідон,

карбамазепін, рифампіцин, рифабутин та окскарбазепін, можливо, топірамат, фельбамат, ритановір, гризеофульвін та препарати, що містять звіробиї). Максимальний рівень індукції зазвичай досягається не раніше 2-3 тижнів після початку лікування, але може тривати до 4 тижнів після відміни препарату. При застосуванні препаратів, що індукують мікросомальні ферменти, слід застосовувати бар'єрний метод як доповнення до КПК протягом усього курсу лікування та протягом 28 днів після припинення їх застосування.

Також встановлено, що антибіотики, такі як ампіцилін і тетрациклін, знижують протизаплідну дію, однак механізм взаємодії не з'ясований. Жінкам, які приймають будь-який із цих препаратів, необхідно додатково застосовувати бар'єрний метод контрацепції або обрати інший метод контрацепції.

Жінкам, які отримують лікування антибіотиками (окрім рифампіцину та гризеофульвіну), необхідно додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом усього курсу лікування і протягом 7 днів після відміни антибіотика.

Якщо тривалість прийому супутнього препарату перевищує кількість протизаплідних таблеток в упаковці, слід розпочати наступну упаковку без перерви між ними.

Фахівці рекомендують збільшувати дозу стероїдного контрацептива жінкам, які отримують тривале лікування препаратами, що індукують печінкові ферменти. Якщо висока доза протизаплідного засобу не рекомендується або така висока доза недостатня або небезпечна, наприклад призводить до появи нерегулярних кровотеч, рекомендується використовувати інший метод контрацепції.

Рослинні препарати, що містять звіробиї продірявлений (Hupericum perforatum), можуть призводити до втрати протизаплідної дії, зі збереженням такого ефекту протягом мінімум

2 тижнів після відміни лікування звиробом продірявленим.

Пероральні протизаплідні засоби можуть зменшувати толерантність до глюкози, підвищувати потребу в інсуліні або пероральних протидіабетичних засобах.

Пероральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно у плазмі та в тканинах їх концентрації можуть підвищуватися (наприклад циклоспорину) або знижуватися (наприклад ламотриджину).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Регулон – це комбінований гормональний контрацептивний препарат для перорального застосування, дія якого, у першу чергу, полягає 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, проявляє виражену прогестагенну та антиестрогенну дію, не виявляє естрогенної активності і володіє слабкою андрогенною та анаболічною активністю.

Фармакокінетика.

Дезогестрел

Всмоктування. Дезогестрел швидко та практично повністю всмоктується з подальшою трансформацією до 3-кетодезогестрелу (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-кетодезогестрел 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. Етонгестрел повністю розпадається відомими шляхами метаболізму стероїдів.

Швидкість виведення метаболітів із сироватки крові становить приблизно

2 мл/хв/кг. Взаємодії етонгестрелу з етинілестрадіолом не виявлено.

Окрім 3-кет-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 І). Ці метаболіти не мають фармакологічної активності; вони послідовно перетворюються у полярні метаболіти, у першу чергу сульфати та глюкуроніди, частково шляхом кон'югації (метаболізм фази ІІ).

Виведення. Середній період напіввиведення 3-кет-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 в 2-3 рази.

Етинілестрадіол

Всмоктування. Етинілестрадіол швидко і майже повністю всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі (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. Близько 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.

Фармацевтичні характеристики.

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.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 21 (21x1) таблетці у блістері; по 1 (21x1) або по 3 (21x3) блістери у картонній упаковці.

У картонну упаковку вкладено плоский картонний футляр для зберігання блістера.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Геден Ріхтер», Угорщина/Gedeon Richter Plc, Hungary.

Місцезнаходження.

Н-1103, Будапешт, вул. Демрї, 19-21, Угорщина/Н-1103, Budapest, Gyomroi ut. 19-21, Hungary.