

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
РЕГУЛОН
REGULON

Регистрационный номер:

Торговое название: Регулон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Активные вещества: этинилэстрадиол – 0,03 мг и дезогестрел – 0,15 мг

Вспомогательные вещества: α-токоферол; магния стеарат; кремния диоксид коллоидный; стеариновая кислота; повидон; крахмал картофельный; лактозы моногидрат;

Пленочная оболочка: пропиленгликоль; макрогол 6000; гипромеллоза.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с маркировкой «P8» на одной стороне и «RG» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство (эстроген+прогестаген)

Код АТХ: G03AA09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Регулон является комбинированным пероральным противозачаточным препаратом, основное контрацептивное действие которого проявляется в ингибировании синтеза гонадотропинов и подавлении овуляции. Кроме того, за счет повышения вязкости цервикальной слизи замедляется движение сперматозоидов через цервикальный канал, а изменение состояния эндометрия препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Этинилэстрадиол является синтетическим аналогом эндогенного эстрадиола, дезогестрел обладает выраженным гестагенным и антиэстрогенным действием, подобным эндогенному прогестерону, слабой андрогенной и анаболической активностью. Регулон оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен: повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, не влияя при этом на содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). На фоне применения препарата отмечается значительное уменьшение количества ежемесячно теряемой крови (при исходной меноррагии), нормализуется менструальный цикл, отмечается благоприятное воздействие на кожу (особенно при наличии вульгарных угрей).

Фармакокинетика

Дезогестрел

Всасывание

При пероральном приеме дезогестрел всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) быстро и практически полностью. Метаболизируется в 3-кето-дезогестрел, который является биологически активным метаболитом дезогестрела. Средняя максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) 2 нг/мл, достигается через 1,5 часа (T_{max}) после приема таблетки. Биодоступность препарата составляет 62-81 %.

Распределение в организме

3-кето-дезогестрел связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Объем распределения составляет 1,5 л/кг.

Метаболизм

Кроме 3-кето-дезогестрела, который образуется в печени и в стенке кишечника, имеются другие метаболиты: 3 α -ОН-дезогестрел, 3 β -ОН-дезогестрел, 3 α -ОН-5 α -Н-дезогестрел (метаболиты первой фазы). Они не обладают фармакологической активностью, и частично, путем конъюгации (вторая фаза метаболизации),

превращаются в полярные метаболиты (сульфаты и глюкуронаты). Клиренс из плазмы крови около 2 мл в минуту на 1 кг массы тела.

Выведение из организма

Среднее время полувыведения 3-кето-дезогестрела составляет 30 часов. Метаболиты выводятся почками и через кишечник (в соотношении 4:6).

Стабильная концентрация устанавливается к второй половине цикла. В это время уровень кетогестрела увеличивается в 2-3 раза.

Этинилэстрадиол

Всасывание

Этинилэстрадиол всасывается из ЖКТ быстро и полностью. Средняя максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) составляет 80 пг/мл - через 1-2 часа (T_{max}) после приема таблетки. Биодоступность из-за пресистемной конъюгации и эффекта первого прохождения - около 60 %.

Распределение в организме

Этинилэстрадиол полностью связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами. Объем распределения составляет 5 л/кг.

Метаболизм

Пресистемная конъюгация этинилэстрадиола значительна. Минуя стенку кишечника (первая фаза метаболизма) он подвергается конъюгации в печени (вторая фаза метаболизма). Этинилэстрадиол и его конъюгаты первой фазы метаболизма (сульфаты и глюкурониды) выделяются в желчь и вступают в энтерогепатическую циркуляцию. Клиренс из плазмы крови около 5 мл/мин на 1 кг массы тела.

Выделение из организма

Среднее время полувыведения этинилэстрадиола составляет около 24 часов. Около 40 % выводится почками и около 60 % через кишечник.

Стабильная концентрация устанавливается к 3-4 дню, при этом уровень этинилэстрадиола в сыворотке крови на 30-40 % выше, чем после однократной дозы.

Показания к применению

Контрацепция.

Противопоказания

- беременность или подозрении на нее;
- лактация;

- наличие тяжелых и/или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. артериальная гипертензия средней или тяжелой степени с АД 160/100 мм.рт.ст. и более);
- предвестники тромбоза (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в том числе в анамнезе;
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой, в том числе в анамнезе;
- венозный или артериальный тромбоз/тромбоэмболия (в т.ч. тромбоз глубоких вен голени, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт) в настоящее время или анамнезе;
- наличие венозной тромбоэмболии у родственников;
- сахарный диабет (с наличием ангиопатии);
- панкреатит (в т.ч. в анамнезе), сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией;
- дислипидемия;
- тяжелые заболевания печени, холестатическая желтуха (в т.ч. во время беременности), гепатит, в т.ч. в анамнезе (до нормализации функциональных и лабораторных параметров и в течение трех месяцев после возвращения этих показателей в норму);
- желтуха вследствие приема глюкокортикоидов (ЛС, содержащих стероидные гормоны);
- желчекаменная болезнь в настоящее время или в анамнезе;
- синдром Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора;
- опухоли печени (в т.ч. в анамнезе);
- сильный зуд, отосклероз или прогрессирование отосклероза во время предыдущей беременности или при приеме глюкокортикоидов;
- гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов и молочных желез (в т.ч. подозрение на них);
- вагинальное кровотечение неясной этиологии;
- курение в возрасте старше 35 лет (более 15 сигарет в день);
- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

С осторожностью

Состояния, повышающие риск развития венозного или артериального тромбоза/тромбоэмболии: возраст старше 35 лет, курение, семейный анамнез, ожирение (индекс массы тела более 30 кг/кв.м), дислипидемия, артериальная гипертензия, мигрень, эпилепсия, клапанные пороки сердца, фибрилляция предсердия, длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство, хирургическое

вмешательство на нижних конечностях, тяжелая травма, варикозное расширение вен и поверхностный тромбофлебит, послеродовой период, наличие тяжелой депрессии, в т.ч. в анамнезе, изменения биохимических показателей (резистентность активированного протеина С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С или S, антифосфолипидные антитела, в т.ч. антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

Сахарный диабет, не осложненный сосудистыми нарушениями, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, серповидно-клеточная анемия; гипертриглицеридемия (в т.ч. в семейном анамнезе), острые и хронические заболевания печени.

Беременность и период лактации

Применение препарат во время беременности и в период кормления грудью противопоказано.

В период кормления грудью необходимо решить вопрос либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутри. Прием таблеток начинают с первого дня менструального цикла и принимают по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня, по возможности в одно и то же время суток.

После приема последней таблетки из упаковки делают 7-дневный перерыв, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение вследствие отмены препарата. На следующий день после 7-дневного перерыва (через четыре недели после приема первой таблетки, в тот же день недели) возобновляют прием препарата из следующей упаковки, также 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 и на время 7-дневного перерыва.

Первый прием препарата

Прием первой таблетки следует начинать с первого дня менструального цикла. В этом случае не требуется использовать дополнительные методы контрацепции.

Прием таблеток можно начинать и с 2-5 дня менструации, но в этом случае в первом цикле использования препарата надо применять дополнительные методы контрацепции в первые 7 суток приема таблеток.

Если прошло более 5 дней после начала менструации, следует отложить начало приема препарата до следующей менструации.

Прием препарата после родов

Не кормящие грудью женщины могут начинать прием таблеток не ранее 21 дня после родов, предварительно проконсультировавшись с врачом. В этом случае нет необходимости в применении других методов контрацепции.

Если после родов уже имелся сексуальный контакт, тогда с приемом таблеток необходимо подождать до первой менструации.

Если принимается решение о приеме таблеток позже, чем через 21 день после родов, тогда в первые 7 суток необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

Прием препарата после аборта

После аборта, при отсутствии противопоказаний, начинать прием таблеток следует с первого дня, и в этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

Переход с другого перорального контрацептива

Переход к Регулону с другого перорального препарата (21 или 28 дневного):

Первую таблетку Регулона рекомендуется принять на следующий день после завершения курса 28-дневной упаковки препарата. После завершения 21-дневного курса необходимо сделать обычный 7-дневный интервал и затем приступить к приему Регулона. Нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

Переход к Регулон после использования пероральных гормональных препаратов, содержащих только прогестаген (так называемых «мини-пили»):

Первую таблетку Регулона надо принять в первый день цикла. Нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

Если при приеме мини-пили не возникает менструация, то после исключения беременности можно начинать прием Регулон в любой день цикла, но в этом случае в первые 7 суток необходимо применять дополнительные методы контрацепции.

В вышеизложенных случаях в качестве дополнительных методов контрацепции рекомендуется применение следующих негормональных методов: использование шеечного колпачка со спермицидным гелем, презерватива, или воздержание от половых контактов. Применение календарного метода в этих случаях не рекомендуется.

Отсрочка менструального цикла

Если имеется необходимость в отсрочке менструации, надо продолжать прием таблеток из новой упаковки, без 7-дневного перерыва, по обычной схеме. При отсрочке менструации могут появляться прорывные или мажущие кровотечения, но это не

снижает противозачаточное действие препарата. Регулярный прием Регулон можно восстановить после обычного 7-дневного перерыва.

Пропущенные таблетки

Если женщина забыла принять таблетку своевременно, и после пропуска прошло не более 12 часов, нужно просто принять забытую таблетку, а далее продолжить прием в обычное время. Если между приемом таблеток прошло больше 12 часов - это считается пропуском таблетки, надежность контрацепции в этом цикле не гарантируется и рекомендуется применение дополнительных методов контрацепции.

При пропуске одной таблетки на первой или второй неделе цикла, необходимо принять 2 таблетки в следующий день и затем продолжить регулярный прием, используя дополнительные методы контрацепции до конца цикла.

При пропуске таблетки на третьей неделе цикла надо принять забытую таблетку, продолжить регулярный прием и не делать 7-дневный перерыв. Важно помнить, что в связи с минимальной дозой эстрогена повышается риск овуляции и/или кровянистых выделений при пропуске приема таблетки и поэтому рекомендуется применение дополнительных методов контрацепции.

Что делать при рвоте или диарее?

Если после приема препарата появляется рвота или диарея, тогда всасывание препарата может быть неполноценным. Если симптомы прекратились в течение 12 часов, то надо принять еще одну таблетку дополнительно. После этого следует продолжать прием таблеток обычным образом. Если симптомы продолжаются больше 12 часов, то необходимо использовать дополнительные методы контрацепции во время рвоты или диареи и в последующие 7 суток.

Побочное действие

Побочные эффекты, при появлении которых необходимо немедленное прекращение приема препарата:

- гипертензия;
- гемолитико-уремический синдром;
- порфирии;
- потеря слуха, обусловленная отосклерозом.

Редко встречающиеся: артериальные и венозные тромбоэмболии (в.т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии); обострение реактивной системной красной волчанки.

Очень редко встречающиеся: артериальная или венозная тромбоэмболия печеночных, мезентериальных, почечных, ретинальных артерий и вен, хорей Сиденхема (проходящая после отмены препарата).

Другие побочные действия, менее тяжелые, но чаще встречающиеся. Целесообразность продолжения применения препарата решается индивидуально после консультации с врачом, исходя из соотношения польза/риск.

- *Репродуктивная система:* ациклические кровотечения/ кровянистые выделения из влагалища, аменорея после отмены препарата, изменение состояния влагалищной слизи, развитие воспалительных процессов влагалища (напр.: кандидоз).
- *Молочные железы:* напряжение, боль, увеличение молочных желез, галакторея.
- *Желудочно-кишечный тракт и гепато-билиарная система:* тошнота, рвота, болезнь Крона, язвенный колит, возникновение или обострение желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, холелитиаз.
- *Кожа:* узловатая/экссудативная эритема, сыпь, хлоазма.
- *Центральная нервная система:* головная боль, мигрень, изменения настроения, депрессивные состояния.
- *Метаболические нарушения:* задержка жидкости в организме, изменение (увеличение) массы тела, снижение толерантности к углеводам.
- *Глаза:* повышение чувствительность роговицы при ношении контактных линз.
- *Прочие:* аллергические реакции

Передозировка

Возможны тошнота, рвота, у девочек – кровянистые выделения из влагалища. Препарат не имеет специфического антидота, лечение симптоматическое.

Если симптомы передозировки возникают в первые 2-3 часа после приема препарата, возможно промывание желудка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства (ЛС), индуцирующие печеночные ферменты, такие как гидантоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также лекарственные средства, содержащие зверобой обыкновенный снижают эффективность пероральных контрацептивов и повышают риск возникновения кровотечений «прорыва». Максимальный уровень индукции обычно достигается не ранее 2-3 нед, но может продолжаться до 4 нед. после отмены препарата.

Ампициллин, тетрациклин – снижают эффективность (механизм взаимодействия не установлен).

При необходимости совместного приема, рекомендуется использовать дополнительный барьерный метод контрацепции на протяжении всего курса лечения и в течение 7 дней (для рифампицина – в течение 28 дней) после отмены препарата.

Пероральные противозачаточные средства могут снижать толерантность к углеводам, повышать потребность в инсулине или пероральных противодиабетических средств.

Особые указания

Перед началом применения препарата и в последующем каждые 6 мес. рекомендуется собрать подробный семейный и личный анамнез и пройти общемедицинское и гинекологическое обследование (осмотр гинекологом, взятие цитологического мазка, исследование молочных желез и функции печени, контроль артериального давления (АД), концентрации холестерина в крови, анализ мочи). Эти исследования необходимо периодически повторять, в связи с необходимостью своевременного выявления факторов риска или возникших противопоказаний.

Препарат является надежным контрацептивным лекарственным средством: индекс Перля (показатель числа беременностей, наступивших во время применения метода контрацепции у 100 женщин в течение 1 года) при правильном применении составляет около 0.05.

В каждом случае перед назначением гормональных контрацептивов индивидуально оцениваются преимущества или возможные отрицательные эффекты их приема. Этот вопрос необходимо обсудить с пациенткой, которая после получения нужной информации примет окончательное решение о предпочтении гормонального или какого-либо другого метода контрацепции. Состояние здоровья женщины необходимо тщательно контролировать. Если во время приема препарата появляется или ухудшается любое из ниже перечисленных состояний/заболеваний, необходимо прекратить прием препарата и перейти к другому, негормональному методу контрацепции:

- заболевания системы гемостаза.
- состояния/ заболевания, предрасполагающие к развитию сердечно-сосудистой и почечной недостаточности;
- эпилепсия;
- мигрень;
- риск развития эстроген-зависимой опухоли или эстроген-зависимых гинекологических заболеваний;
- сахарный диабет, не осложненный сосудистыми нарушениями;

- тяжелая депрессия (если депрессия связана с нарушением обмена триптофана, то с целью коррекции можно применять витамин В6);
- серповидноклеточная анемия, так как в отдельных случаях (например, инфекции, гипоксия) эстроген-содержащие препараты при этой патологии могут провоцировать явления тромбоза;
- появление отклонений в лабораторных тестах оценки функции печени.

Тромбоэмболические заболевания

Эпидемиологические исследования доказали, что имеется связь между приемом пероральных гормональных противозачаточных средств и повышением риска артериальных и венозных тромбоэмболических заболеваний (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии). Доказан повышенный риск венозных тромбоэмболических заболеваний, но он значительно меньше, чем при беременности (60 случаев на 100 тысяч беременностей). Некоторые исследователи предполагают, что вероятность появления венозных тромбоэмболических заболеваний больше при применении препаратов, содержащих дезогестрел и гестоден (препараты третьего поколения), чем при применении препаратов, содержащих левоноргестрел (препараты второго поколения).

Частота спонтанного появления новых случаев венозных тромбоэмболических заболеваний у здоровых небеременных женщин, не принимающих пероральные противозачаточные средства, составляет около 5 случаев на 100 тысяч женщин в год. При применении препаратов второго поколения - это число 15 случаев на 100 тысяч женщин в год, а при применении препаратов третьего поколения - это число 25 случаев на 100 тысяч женщин в год.

При применении пероральных противозачаточных препаратов очень редко наблюдается артериальная или венозная тромбоза печеночных, мезентериальных, почечных сосудов или сосудов сетчатки.

Риск появления артериальных или венозных тромбоэмболических заболеваний повышается:

- с возрастом;
- при курении (интенсивное курение и возраст старше 35 лет относятся к факторам риска);
- при наличии в семейном анамнезе тромбоэмболических заболеваний (например, у родителей, брата или сестры). При подозрении на генетическую предрасположенность, необходимо перед применением препарата проконсультироваться со специалистом.
- при ожирении (индекс массы тела выше 30 кг/м²);

- при дислиппротеинемиях;
- при артериальной гипертензии;
- при заболеваниях клапанов сердца, осложненных гемодинамическими нарушениями;
- при фибрилляции предсердий;
- при сахарном диабете, осложненном сосудистыми поражениями;
- при длительной иммобилизации, после большого оперативного вмешательства, после оперативного вмешательства на нижних конечностях, после тяжелой травмы.

В этих случаях предполагается временное прекращение курса применения препарата: желательно прекратить не позже, чем за 4 недели до оперативного вмешательства, а возобновить – не ранее, чем через 2 недели после ремобилизации.

Повышается риск возникновения венозных тромбоэмболических заболеваний у женщин после родов.

Такие заболевания, как сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, серповидноклеточная анемия, повышают риск развития венозных тромбоэмболических заболеваний.

Такие биохимические отклонения от нормы, как резистентность к активированному протеину С, гиперхромостеинемия, дефицит протеинов С, S, дефицит антитромбина III, наличие антифосфолипидных антител, повышают риск образования артериальных или венозных тромбоэмболических заболеваний.

При оценке соотношения польза/риск приема препарата надо иметь в виду, что целенаправленное лечение данного состояния снижает риск образования тромбоэмболии.

Признаками возникновения тромбоэмболии являются:

- внезапная боль в груди, которая иррадиирует в левую руку,
- внезапная одышка,
- любая непривычно сильная головная боль, продолжающаяся долгое время или появляющаяся впервые, особенно при сочетании с внезапной полной или частичной потерей зрения или диплопией, афазией, головокружением, коллапсом, фокальной эпилепсией), слабостью или выраженным онемением половины тела, двигательными нарушениями, сильной односторонней болью в икроножной мышце, острым животом).

Опухолевые заболевания

В некоторых исследованиях сообщали об учащении возникновения рака шейки матки у тех женщин, которые долгое время принимали гормональные противозачаточные средства, но результаты исследований противоречивы. В развитии рака шейки матки

играют значительную роль сексуальное поведение, инфицирование вирусом папилломы человека и другие факторы.

Метаанализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется относительное повышение опасности рака молочных желез среди женщин, принимающих пероральные гормональные противозачаточные средства, однако более высокая выявляемость рака молочных желез могла быть связана с более регулярным медицинским обследованием. Рак молочных желез встречается редко среди женщин моложе 40 лет, независимо от того, принимают они гормональные противозачаточные средства или нет, и увеличивается с возрастом. Прием таблеток может расцениваться как один из многих факторов риска. Тем не менее, женщина должна быть поставлена в известность о возможности риска развития рака молочных желез, исходя из оценки соотношения пользы и риска (защита от рака яичника и эндометрия).

Имеются немногочисленные сообщения о развитии доброкачественной или злокачественной опухоли печени у женщин, длительно принимающих гормональные противозачаточные средства. Это следует иметь в виду при дифференциально-диагностической оценке болей в животе, которые могут быть связаны с увеличением размера печени или внутрибрюшным кровотечением.

Эффективность препарата может снизиться при следующих случаях: пропущенные таблетки, рвота и диарея, одновременное применение других препаратов, снижающих эффективность противозачаточных средств.

Если пациентка одновременно принимает другой препарат, который может снижать эффективность противозачаточных таблеток, следует применять дополнительные методы контрацепции.

Эффективность препарата может снижаться, если после нескольких месяцев их применения появляются нерегулярные, мажущие или прорывные кровотечения, в таких случаях целесообразно продолжить прием таблеток до их окончания в следующей упаковке. Если в конце второго цикла менструальноподобное кровотечение не начинается или ациклические кровянистые выделения не прекращаются, необходимо прекратить прием таблеток и возобновить его только после исключения беременности.

Хлоазмы

Хлоазмы временами могут встречаться у тех женщин, у которых они имели место в анамнезе во время беременности. Тем женщинам, у которых имеется риск появления хлоазм, надо избегать контакта с солнечными лучами или ультрафиолетом во время приема таблеток.

Изменения лабораторных показателей

Под действием пероральных противозачаточных таблеток – в связи с эстрогенным компонентом – может изменяться уровень некоторых лабораторных показателей (функциональные показатели печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, показатели гемостаза, уровни липопротеинов и транспортных протеинов).

После острого вирусного гепатита следует принимать после нормализации функции печени (не ранее, чем через 6 мес). При диарее или кишечных расстройствах, рвоте контрацептивный эффект может снизиться (не прекращая приема препарата, необходимо использовать дополнительные негормональные методы контрацепции). Курящие женщины имеют повышенный риск развития сосудистых заболеваний с серьезными последствиями (инфаркт миокарда, инсульт). Риск зависит от возраста (особенно у женщин старше 35 лет) и количества выкуриваемых сигарет.

В незначительных количествах препарат проникает в грудное молоко.

Следует предупредить женщину, что препарат не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 21 таблетка в блистере (А/ПВХ/ПВДХ). 1 или 3 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре 15-30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Название и адрес изготовителя

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия

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

Претензии потребителей отправлять по адресу Московского Представительства:
