

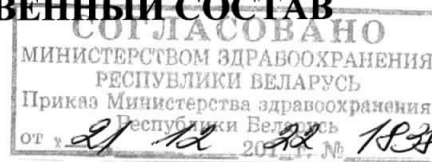
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регулон, 0,15 мг/0,03 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дезогестрел и этинилэстрадиол.



Каждая таблетка содержит 0,15 мг дезогестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 67,66 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Перед назначением препарата Регулон следует оценить имеющиеся у женщины индивидуальные факторы риска, особенно факторы риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также сравнить риск ВТЭ при приеме препарата Регулон с риском при применении других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (см. разделы 4.3 и 4.4).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 этого делают 7-дневный перерыв в приеме таблеток, во время которого наблюдается менструальноподобное кровотечение (кровотечение «отмены»). 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, 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 перерыва.

Как начинать прием препарата Регулон

Если гормональные контрацептивы в течение последнего месяца не применялись

Первую таблетку необходимо принять в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). 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 использовать дополнительные барьерные методы контрацепции в течение первых 7 дней 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 других комбинированных гормональных контрацептивных препаратов (комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК), вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Предпочтительнее начинать прием препарата Регулон на следующий день после приема последней таблетки ранее применяемого КОК, содержащей гормоны, но не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для КОК, содержащих 21 таблетку) или после приема последней не содержащей гормонов таблетки (для КОК, в упаковке которых 28 таблеток). Прием препарата следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь. Ни в коем случае не следует превышать рекомендуемый безгормональный интервал предыдущего метода контрацепции.

Переход с препаратов, содержащих только прогестаген («мини-пили», инъекции, имплантат), или с прогестаген-высвобождающей внутриматочной системы (ВМС)

Женщина, принимающая «мини-пили», может перейти на прием препарата Регулон в любой день; применяющая имплантат или ВМС – в день их удаления; применяющая препарат в виде инъекций – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема препарата Регулон следует использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

После аборта, в том числе и самопроизвольного, в первом триместре беременности

Женщина может начинать прием препарата немедленно. В этом случае нет необходимости

использовать какие-либо дополнительные методы контрацепции.

После родов или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре беременности

Некормящим женщинам следует начинать прием таблеток на 21-28 день после родов или аборта во втором триместре. Применения дополнительных барьерных методов контрацепции в этом случае не требуется.

В случае, если прием препарата Регулон был начат позднее, в течение первых 7 дней приема следует использовать дополнительные методы контрацепции.

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

Примечание: Кормящим женщинам следует избегать приема КОК, поскольку их применение может вызвать снижение выработки грудного молока. См. раздел 4.6.

Как поступать в случае пропуска очередного приема препарата

Если прием очередной таблетки задержан менее чем на 12 часов, надежность контрацепции не снижается. Женщине следует принять таблетку, как только она об этом вспомнит, а последующие таблетки принимать в обычное время.

Если прием очередной таблетки задержан более чем на 12 часов, надежность контрацепции может быть снижена. В этом случае следует руководствоваться следующими двумя правилами:

1. Прием таблеток никогда нельзя прерывать более чем на 7 дней.
2. Для адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы необходимо принимать таблетки 7 дней подряд.

Цикл приема препарата составляет 3 недели, в случае пропуска приема препарата нужно соблюдать следующие рекомендации:

• *Неделя 1*

Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если это означает прием 2 таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по обычной схеме. Дополнительно следует использовать метод барьерной контрацепции, например, презерватив, в течение следующих 7 дней. Если у женщины были половые контакты в течение предшествующих 7 дней, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе к перерыву в приеме таблеток, тем выше риск беременности.

• *Неделя 2*

Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если это означает прием 2 таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по

обычной схеме. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции. В противном случае или в случае, если женщина пропустила больше 1 таблетки, следует использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

• Неделя 3

Надежность контрацепции может быть снижена из-за предстоящего перерыва в приеме препарата. Этого можно избежать, скорректировав схему приема препарата. Если воспользоваться любой из двух следующих схем, нет необходимости использовать дополнительные меры контрацепции при условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке. В противном случае следует придерживаться первой из указанных ниже рекомендаций и использовать дополнительные меры контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если это означает прием 2 таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по обычной схеме. Новую упаковку следует начинать, как только заканчивается текущая упаковка, т.е. не следует делать перерыв между упаковками. Вероятность возникновения «кровотечения отмены» до окончания второй упаковки невелика, но в некоторых случаях могут возникать «мажущие» или обильные кровянистые выделения еще во время приема препарата.

2. Женщине можно рекомендовать прекратить прием препарата из текущей упаковки, сделать перерыв в приеме препарата Регулон продолжительностью не более 7 дней, включая дни, когда она забыла принять таблетки, а затем начинать новую упаковку.

При пропуске приема препарата и последующем отсутствии «кровотечения отмены» в ближайшем перерыве в приеме таблеток следует учитывать возможность возникновения беременности.

Рекомендации в случае возникновения желудочно-кишечных расстройств

В случае тяжелых желудочно-кишечных расстройств всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные меры контрацепции. Если рвота возникнет в течение 3–4 часов после приема препарата, следует воспользоваться рекомендациями, касающимися пропуска очередного приема препарата. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема, то она должна принять дополнительно таблетку (или таблетки) из другой упаковки.

Как изменить срок наступления менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить менструальноподобное кровотечение, следует продолжать прием

таблеток из другой упаковки препарата Регулон без обычного перерыва в приеме. Отсрочить менструальноподобное кровотечение можно на любой срок до окончания таблеток из второй упаковки. В этот период у женщины могут возникать «мажущие» или обильные кровянистые выделения. Прием препарата по обычной схеме следует возобновить после 7-дневного перерыва в приеме.

Для того чтобы сместить день начала менструальноподобного кровотечения на другой день, можно сократить обычный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько необходимо. Чем короче перерыв, тем выше риск отсутствия менструальноподобного кровотечения в перерыве и возникновения обильных или «мажущих» кровянистых выделений во время приема таблеток из второй упаковки (как и в случае отсрочки менструальноподобного кровотечения).

Дети

Безопасность и эффективность применения комбинации дезогестрел + этинилэстрадиол у девочек-подростков в возрасте до 18 лет не установлены в связи с отсутствием клинических данных. Применение препарата Регулон в возрасте до 18 лет противопоказано.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Регулон можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Применение препарата Регулон, как и других КОК, противопоказано при наличии любого из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска. При возникновении любого из данных заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения контрацептива прием препарата необходимо немедленно прекратить.

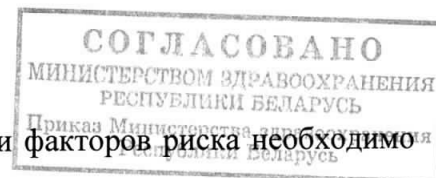
- Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ).
 - Венозная тромбоэмболия – наличие ВТЭ в настоящее время (проводится антикоагулянтная терапия) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии).
 - Установленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ, например, резистентность к активированному протеину С (включая Лейденовскую мутацию гена фактора V), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С или протеина S.
 - Обширные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел 4.4).
 - Высокий риск ВТЭ при наличии множественных факторов риска (см. раздел 4.4).
- Наличие риска развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ).

- Артериальная тромбоэмболия – наличие АТЭ (например, инфаркта миокарда) или состояний-предвестников (например, стенокардии) в настоящее время или в анамнезе.
- Нарушение мозгового кровообращения – наличие инсульта или состояний-предвестников (например, транзиторной ишемической атаки [ТИА]) в настоящее время или в анамнезе.
- Установленная наследственная или приобретенная предрасположенность к АТЭ, например, гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой.
- Высокий риск развития АТЭ при наличии множественных факторов риска (см. раздел 4.4) или одного серьезного фактора риска, такого как:
 - сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
 - артериальная гипертензия тяжелой степени;
 - тяжелая дислипотеинемия.
- Панкреатит на фоне выраженной гипертриглицеридемии в настоящее время или в анамнезе.
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функции печени).
- Опухоль печени (доброкачественная или злокачественная) в настоящее время или в анамнезе.
- Гормонозависимые злокачественные новообразования (например, рак половых органов или молочной железы) или подозрение на них.
- Гиперплазия эндометрия.
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременное применение препарата Регулон с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с лекарственными препаратами, содержащими глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, противопоказано (см. раздел 4.5)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания



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

В случае обострения заболевания или появления первых симптомов любого из этих состояний/заболеваний или факторов риска женщина должна обратиться к врачу и обсудить с ним необходимость прекращения приема препарата Регулон.

1. Нарушения кровообращения

Риск развития ВТЭ

Риск развития ВТЭ у женщин, применяющих любые КГК, выше, чем у женщин, не применяющих их.

При применении препаратов, содержащих левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, риск развития ВТЭ минимален. При применении других препаратов, таких как Регулон, риск может быть выше почти в два раза. Решение о назначении препарата, при применении которого риск ВТЭ выше минимального, следует принимать только после обсуждения с женщиной, убедившись, что она осознает потенциальный риск ВТЭ, связанный с приемом препарата Регулон, а также то, как имеющиеся у нее факторы риска влияют на риск развития ВТЭ, и то, что риск ВТЭ наиболее высок в течение первого года приема препарата. Кроме того, есть сведения, что риск повышается при возобновлении применения КГК после перерыва продолжительностью 4 недели и более.

За год ВТЭ развиваются примерно у 2 из 10 000 небеременных и не применяющих КГК женщин. Однако индивидуальный риск у женщины может оказаться намного выше в зависимости от имеющихся у нее факторов риска (см. ниже).

Установлено¹, что в течение одного года ВТЭ развиваются у 9–12 из 10 000 женщин, которые применяют КГК, содержащие дезогестрел (по сравнению приблизительно с 6² случаями среди женщин, применяющих КГК, содержащие левоноргестрел).

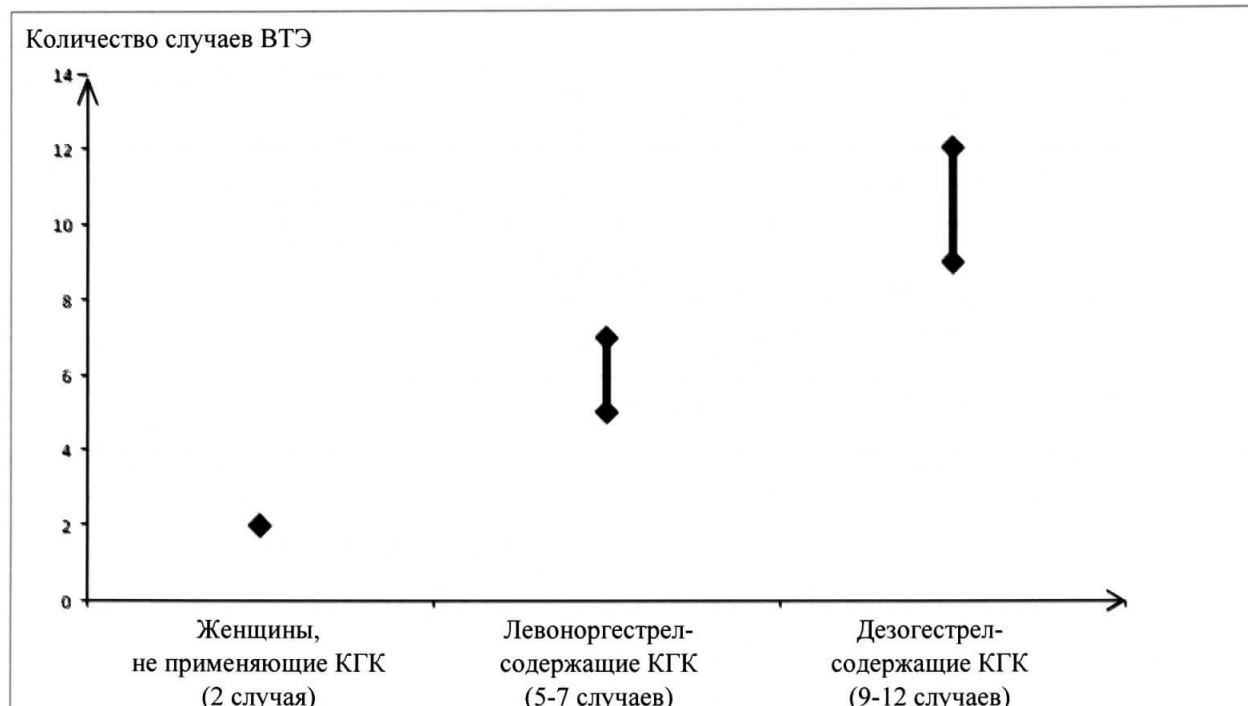
В обоих случаях количество ВТЭ за год меньше, чем ожидается во время беременности или в послеродовом периоде.

В 1–2 % случаев ВТЭ может привести к летальному исходу.

¹Такие значения частоты получены путем анализа совокупности данных эпидемиологических исследований с использованием относительных рисков для разных препаратов в сравнении с КГК, содержащими левоноргестрел.

²Медиана диапазона 5-7 на 10 000 женщин-лет, основанная на величине относительного риска для применения КГК, содержащих левоноргестрел, по сравнению с частотой у женщин, не применяющих КГК, примерно 2,3–3,6 случая.

Количество случаев ВТЭ на 10 000 женщин в год



У женщин, применяющих КГК, крайне редко возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, вен и артерий печени, брыжейки, почек или сетчатки глаза.

Факторы риска ВТЭ

Риск ВТЭ у женщин, применяющих КГК, может существенно увеличиться при наличии дополнительных факторов риска, особенно если их несколько (см. таблицу).

Препарат Регулон противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые обуславливают высокий риск развития венозного тромбоза (см. раздел 4.3). При наличии у женщины нескольких факторов риска увеличение риска может превзойти сумму отдельных факторов; в этом случае необходимо учитывать итоговый риск ВТЭ. Если соотношение «польза – риск» при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел 4.3).

Таблица. Факторы риска ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела [ИМТ] выше 30 кг/м ²)	Риск существенно возрастает при увеличении ИМТ. Это особенно важно учитывать при наличии других факторов риска.

Длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любые оперативные вмешательства на нижних конечностях или в области таза, нейрохирургические операции или обширные травмы. Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелет продолжительностью более 4 часов, также может быть фактором риска ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.	В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение пластыря/таблеток/кольца (в случае планового оперативного вмешательства – не менее чем за четыре недели) и не возобновлять его в течение двух недель после полного восстановления подвижности. Для предотвращения нежелательной беременности следует применять другой метод контрацепции. В том случае, если прием препарата Регулон не был прекращен заранее, рассматривают возможность проведения антикоагулянтной терапии.
Отягощенный семейный анамнез (случаи ВТЭ у родных братьев/сестер или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, т. е. до 50 лет).	При подозрении на наследственную предрасположенность к ВТЭ женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения о назначении любого КГК.
Другие заболевания, связанные с ВТЭ.	Онкологические заболевания, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидноклеточная анемия.
Возраст	Особенно у женщин старше 35 лет

Единой точки зрения на возможную роль варикозной болезни вен и поверхностного тромбофлебита в возникновении или прогрессировании ВТЭ нет.

Необходимо учитывать повышенный риск развития тромбозмболии во время беременности и особенно в течение первых 6 недель послеродового периода (информацию по применению во время беременности и в период грудного вскармливания см. в разделе 4.6).

Симптомы ВТЭ

При наличии симптомов женщине необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью, а также сообщить врачу о применении КГК.

Возможные симптомы тромбоза глубоких вен:

- односторонний отек голени и (или) стопы или отек нижней конечности вдоль вены;
- боль или болезненность в нижней конечности, которые ощущаются в положении стоя или во время ходьбы;
- повышение температуры пораженной нижней конечности; покраснение или побледнение кожи нижней конечности.

Возможные симптомы тромбоэмболии легочной артерии:

- внезапно возникшая беспричинная одышка или учащенное дыхание;
- внезапно возникший кашель без очевидной причины, который может сопровождаться кровохарканьем;
- острая боль в грудной клетке,
- предобморочное состояние или головокружение;
- учащенное или неритмичное сердцебиение.

Некоторые из приведенных симптомов (например, одышка, кашель) неспецифичны и могут быть ошибочно расценены как проявления более распространенных или менее тяжелых заболеваний (например, инфекций дыхательных путей).

Другие возможные признаки тромбоза сосудов: внезапная боль, отек и незначительный цианоз конечности.

При тромбозе сосудов глаз симптомы могут варьировать от нечеткости зрения (без болевых ощущений) до его полной потери (при прогрессировании). В некоторых случаях полная потеря зрения может развиваться практически сразу.

Риск развития АТЭ

Результаты эпидемиологических исследований позволили связать применение КГК с повышенным риском развития АТЭ (инфаркта миокарда) или нарушения мозгового кровообращения (например, ТИА, инсульта). Случаи АТЭ могут иметь летальный исход.

Факторы риска АТЭ

Риск АТЭ или нарушения мозгового кровообращения при применении КГК возрастает у женщин с факторами риска (см. таблицу). Препарат Регулон противопоказан женщинам с одним серьезным фактором риска или множественными факторами риска АТЭ, которые обуславливают высокий риск развития артериального тромбоза (см. раздел 4.3). При

наличии у женщины нескольких факторов риска увеличение риска может превзойти сумму отдельных факторов; в этом случае необходимо учитывать ~~итоговый~~ риск. Если соотношение «польза – риск» при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел 4.3).

Таблица. Факторы риска АТЭ

Фактор риска	Примечание
Возраст	Особенно у женщин старше 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 (ИМТ выше 30 кг/м ²)	Риск существенно возрастает при увеличении ИМТ. Это особенно важно учитывать при наличии других факторов риска
Отягощенный семейный анамнез (случаи АТЭ у родных братьев/сестер или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, т.е. до 50 лет)	При подозрении на наследственную предрасположенность к АТЭ женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения о назначении любого КГК
Мигрень	Увеличение частоты или тяжести приступов мигрени на фоне применения КГК является основанием для немедленной отмены препарата, поскольку эти симптомы могут быть предвестниками острого нарушения мозгового кровообращения
Другие заболевания, для которых характерны сосудистые нарушения	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, клапанные пороки сердца и фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка

Симптомы АТЭ

При наличии симптомов женщине необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью, а также сообщить врачу о применении КГК.

Возможные симптомы нарушения мозгового кровообращения:

- внезапная слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации;
- внезапно возникшая спутанность сознания, нарушение речи или ее понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном или в обоих глазах;
- внезапная, сильная или длительная головная боль без видимых причин;
- потеря сознания или обморок, которые могут сопровождаться судорогами.

Преходящий характер симптомов позволяет предположить ТИА.

Возможные симптомы инфаркта миокарда:

- боль, чувство дискомфорта, сдавления или тяжести, ощущение стеснения или переполнения в грудной клетке, в плече или за грудиной;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, горло, руку, верхнюю часть живота;
- ощущение переполнения живота, нарушения пищеварения или удушье;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- очень выраженная слабость, тревожность или одышка;
- учащенное или неритмичное сердцебиение.

2. Опухоли

Эпидемиологические исследования показывают, что длительный прием пероральных контрацептивов является фактором риска 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 сопутствующих факторов (например, количество половых партнеров или использование барьерных методов контрацепции).

По результатам метаанализа 54 эпидемиологических исследований вероятность выявления рака молочной железы (РМЖ) у женщин, принимающих КОК, несколько повышена (относительный риск $[RR] = 1,24$). В течение 10 лет после прекращения применения КГК повышенный риск постепенно исчезает. Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, количество новых случаев РМЖ у женщин, применяющих КГК в настоящее

время или применявших эти препараты ранее, невелико по отношению к общему риску развития РМЖ. В исследованиях не выявлено причинно-следственной связи. Наблюдаемое повышение риска может быть обусловлено более ранней диагностикой РМЖ у женщин, принимающих КОК, биологическим действием КОК или сочетанием обоих факторов. У женщин, когда-либо принимавших КОК, РМЖ, как правило, диагностируется на более ранних стадиях, чем у женщин, никогда не принимавших КОК.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдались доброкачественные, ещё реже — злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях такие опухоли приводили к опасным для жизни внутрибрюшным кровотечениям.

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

3. *Другие заболевания*

Подавленное настроение и депрессия — хорошо известные нежелательные реакции при применении гормональных контрацептивов (см. раздел 4.8). Депрессия может быть серьезным расстройством и представляет собой признанный фактор риска суицидального поведения и суицида. При появлении перепадов настроения и симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала применения КГК, женщине следует обратиться к врачу.

Экзогенные эстрогены могут провоцировать или усугублять симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.

У женщин с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом гипертриглицеридемии возможно повышение риска развития панкреатита на фоне применения КГК.

Хотя у многих женщин, принимающих КОК, отмечается небольшое повышение артериального давления, клинически значимая артериальная гипертензия наблюдается редко. Связь между приемом КОК и клинически выраженной артериальной гипертензией не установлена. Однако, если на фоне приема КОК разовьется стойкая артериальная гипертензия, считается целесообразным отменить КОК и назначить гипотензивную терапию. Если на фоне гипотензивной терапии будут достигнуты нормальные значения артериального давления, применение КОК можно возобновить.

По имеющимся данным, следующие заболевания возникают или обостряются как при беременности, так и при применении КОК, однако доказательства их связи с применением КОК неубедительны: желтуха и (или) зуд, связанные с холестазом; холелитиаз; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; гестационный герпес; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КГК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидив холестатической желтухи, впервые возникшей во время беременности или при предыдущем применении половых стероидных гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КГК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, коррекции дозы гипогликемических препаратов у женщин с сахарным диабетом не требуется. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом, принимающие КОК, должны находиться под тщательным наблюдением.

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

Возможно появление хлоазмы, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам со склонностью к хлоазме следует избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового излучения в период применения КОК.

Медицинские осмотры/консультация

Перед началом или возобновлением приема препарата Регулон необходимо провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести общий осмотр, руководствуясь информацией о противопоказаниях (см. раздел 4.3) и особых указаниях (см. раздел 4.4). Важно обратить внимание женщины на риск развития венозного и артериального тромбоза, включая риск при применении препарата Регулон в сравнении с другими КГК, на симптомы ВТЭ и АТЭ, а также на установленные факторы риска и необходимые 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 характер медицинских осмотров должны основываться на практических рекомендациях и подбираться индивидуально для каждой женщины.

Следует предупредить женщину, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других инфекций, передаваемых половым путем.

Снижение эффективности контрацепции

Эффективность КГК может снизиться в случае пропуска таблеток (см. раздел 4.2), желудочно-кишечных расстройств (см. раздел 4.2) или при сопутствующем применении других лекарственных препаратов (см. раздел 4.5).

В связи с риском снижения концентрации препарата Регулон в плазме крови, а также снижения его клинической эффективности следует избегать его одновременного применения с растительными препаратами, содержащими в своем составе зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (см. раздел 4.5).

Контроль менструального цикла

На фоне применения любого КГК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывное» кровотечение), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому медицинскую оценку таких кровотечений можно проводить только после периода адаптации продолжительностью 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения не прекратятся или появятся после предыдущих регулярных циклов, необходимо рассмотреть негормональные причины кровотечений и исключить злокачественные новообразования или беременность. Может потребоваться диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин во время перерыва в применении КГК кровотечение «отмены» может отсутствовать. Если женщина применяла КГК в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе 4.2, наступление беременности маловероятно. Если же до отсутствия первого кровотечения «отмены» схема применения КГК нарушалась или в случае отсутствия двух кровотечений «отмены» подряд, до продолжения применения КГК необходимо исключить беременность.

Вспомогательные вещества

Этот лекарственный препарат содержит лактозу. Женщинам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать этот препарат.

При консультировании женщины в выборе метода контрацепции необходимо учитывать всю информацию, приведенную выше.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Примечание: для выявления возможных лекарственных взаимодействий следует ознакомиться с информацией по применению сопутствующих лекарственных препаратов.

Фармакодинамические взаимодействия

В клинических исследованиях с участием пациентов, получавших лекарственные препараты, содержащие омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, в комбинации с рибавирином или без него, для лечения вирусного гепатита С (ВГС), у женщин, применявших лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, КГК, значительно чаще наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН). Кроме того, повышение активности АЛТ наблюдалось у женщин, применявших лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, КГК, и получавших глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (см. раздел 4.3). Поэтому женщины, принимающие препарат Регулон, должны перейти на другой метод контрацепции (например, препараты, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) до начала терапии этими комбинациями препаратов. Через 2 недели после завершения терапии указанными комбинациями препаратов прием препарата Регулон можно возобновить.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Регулон

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может привести к «прорывному» кровотечению и (или) снижению эффективности контрацепции.

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 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 без перерыва.

Долгосрочное лечение

Женщинам, получающим длительную терапию препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, рекомендуется использовать другой надежный негормональный метод контрацепции.

В литературе описаны следующие взаимодействия.

Вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижающие эффективность КОК за счет индукции микросомальных ферментов), например:

Барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и препараты для лечения ВИЧ-инфекции ритонавир, невирапин и эфавиренз; возможно также фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и растительные препараты, в состав которых входит зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Вещества, оказывающие разнонаправленное влияние на клиренс КОК

При одновременном применении 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 прогестагенов в плазме крови. В некоторых случаях совокупный эффект этих изменений может быть клинически значимым.

Для выявления возможных лекарственных взаимодействий и соответствующих рекомендаций следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению препаратов для лечения ВИЧ-инфекции/гепатита С. В случае любых сомнений женщинам, получающим ингибиторы протеазы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, необходимо использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

Вещества, снижающие клиренс препарата Регулон (за счёт ингибирования ферментов)

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с препаратами-ингибиторами ферментов не установлена.

Одновременное применение с мощными (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином) или умеренными (например, флуконазолом, дилтиаземом,

эритромицином) ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к повышению концентрации эстрогенов или прогестагенов, в том числе этоногестрела, в плазме крови. При одновременном применении эторикоксиба в дозах 60-120 мг в сутки с КГК, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола, отмечалось повышение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4-1,6 раза.

Влияние препарата Регулон на другие лекарственные препараты

КОК могут влиять на метаболизм некоторых других действующих веществ. Соответственно, их концентрации в плазме крови и тканях могут как повышаться (например, циклоспорина), так и снижаться (например, ламотриджина). Клинические данные дают основания полагать, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов изофермента CYP1A2, приводя в слабому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) повышению их концентрации в плазме крови.

Другие виды взаимодействия

Лабораторные исследования

Применение гормональных контрацептивов может повлиять на результаты ряда лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрации в сыворотке крови белков-переносчиков, таких как глобулин, связывающий кортикостероиды, и фракций липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена, свертываемости крови и фибринолиза. Изменения лабораторных показателей, как правило, остаются в пределах диапазона нормальных значений.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Прием комбинации дезогестрел + этинилэстрадиол в период беременности противопоказан. В случае диагностирования беременности на фоне применения препарата Регулон следует немедленно прекратить его прием. Многочисленные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения риска возникновения дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, ни наличия тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

При возобновлении приема препарата Регулон необходимо учитывать увеличение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. разделы 4.2 и 4.4).

Лактация

Применение препарата Регулон, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому прием препарата противопоказан до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко, однако данные об их отрицательном влиянии на здоровье ребенка отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции при применении комбинации дезогестрел + этинилэстрадиол распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто: $\geq 1/10$, часто: $\geq 1/100 - < 1/10$, нечасто: $\geq 1/1000 - < 1/100$, редко: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$, очень редко: $< 1/10\,000$, частота неизвестна (данных для оценки частоты развития недостаточно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	Ухудшение симптомов наследственного и приобретенного ангионевротического отека
Нарушения метаболизма и питания		Задержка жидкости		
Психические нарушения	Депрессия, смена 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			Венозная тромбоэмболия ¹ , артериальная тромбоэмболия ¹	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, боль в животе	Рвота, диарея		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь, крапивница	Узловатая эритема, многоформная эритема	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Боль в молочной железе, чувствительность молочных желез	Увеличение молочных желез	Выделения из влагалища, выделения из молочных желез	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Увеличение массы тела		Снижение массы тела	

¹Количество случаев по данным наблюдательных когортных исследований:
 $\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$ женщин-лет.

Нежелательные реакции, которые отмечались у женщин при приеме КОК, подробно описаны в разделе 4.4 и включают в себя венозные и артериальные тромбоэмболии, повышение артериального давления, гормонозависимые опухоли (например, опухоли печени, рак молочной железы), хлоазму.

Взаимодействия

«Прорывное» кровотечение и (или) неэффективность контрацепции могут быть результатами взаимодействия других лекарственных средств (индукторов микросомальных ферментов) с КОК (см. раздел 4.5)

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях:

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242-00-29; факс: +375(17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://rceth.by>

4.9. Передозировка

Какие-либо серьезные осложнения при передозировке препарата Регулон не наблюдались.

Симптомы:

Симптомы, которые могут возникнуть при передозировке: тошнота, рвота, у молодых девушек – кровянистые выделения из влагалища.

Лечение:

Антидотов не существует, дальнейшее лечение должно быть симптоматическим.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы функции половых органов; гормональные контрацептивы системного действия, прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации).

Код АТХ: G03AA09.

Контрацептивное действие КОК основано на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции и изменения секреции слизи в цервикальном канале. Помимо предохранения от беременности, КОК имеют другие

положительные свойства, которые, как и нежелательные эффекты (см разделы 4.4 и 4.8), могут быть полезны при выборе метода контрацепции. При приеме КОК менструальный цикл становится более регулярным, а менструация часто менее болезненной, и объем кровопотери меньше. Последнее позволяет снизить частоту развития железодефицитной анемии.

Помимо этого, при приеме более высокодозированных КОК (0,05 мг этинилэстрадиола) отмечалось снижение риска развития фиброзно-кистозных опухолей молочных желез, кист яичников, воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности, а также рака эндометрия и яичников. Применимость этого наблюдения к низкодозированным КОК требует подтверждения.

Дети

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Дезогестрел

Дезогестрел при пероральном приеме быстро и полностью всасывается, и затем превращается в этоногестрел. Его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5 часа. Биодоступность составляет 62–81%.

Этинилэстрадиол

Этинилэстрадиол после перорального приема быстро и полностью всасывается. Его максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1–2 часов после приема. Абсолютная биодоступность (результат пресистемного метаболизма) составляет около 60%.

Распределение

Дезогестрел

Этоногестрел связывается с альбумином плазмы крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Только 2–4% от общей концентрации этоногестрела присутствуют в плазме крови в свободном виде, 40–70% специфически связываются с ГСПГ. Увеличение концентрации ГСПГ, вызванное этинилэстрадиолом, оказывает влияние на распределение между белками крови, приводя к увеличению ГСПГ-связанной фракции и уменьшению альбумин-связанной фракции. Кажущийся объем распределения дезогестрела составляет 5 л/кг.

Этинилэстрадиол

Этинилэстрадиол неспецифически связывается с альбумином плазмы крови практически полностью (98,5%) и способствует увеличению концентрации ГСПГ. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола составляет 5 л/кг.

Биотрансформация

Дезогестрел

Этоногестрел полностью метаболизируется по известным путям метаболизма половых гормонов. Скорость метаболического выведения из плазмы крови составляет 2 мл/мин/кг. Взаимодействия этоногестрела с одновременно принимаемым этинилэстрадиолом не выявлено.

Этинилэстрадиол

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному метаболизму как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Этинилэстрадиол первоначально метаболизируется в ходе ароматического гидроксилирования с образованием разнообразных гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в свободном состоянии, так и в виде конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость метаболического выведения этинилэстрадиола из плазмы крови составляет около 5 мл/мин/кг.

Элиминация

Дезогестрел

Концентрация этоногестрела в плазме крови уменьшается в 2 стадии. Заключительная стадия характеризуется периодом полувыведения ($T_{1/2}$), составляющим около 30 часов. Дезогестрел и его метаболиты выводятся почками и через кишечник в соотношении примерно 6:4.

Этинилэстрадиол

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови уменьшается в 2 стадии. Заключительная стадия характеризуется $T_{1/2}$ около 24 часов. В неизменном виде препарат не выводится, метаболиты этинилэстрадиола экскретируются почками и через кишечник в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов составляет около суток.

Равновесное состояние

Дезогестрел

На фармакокинетику этоногестрела оказывает влияние ГСПГ, концентрация которого возрастает под действием этинилэстрадиола в 3 раза. При ежедневном приеме концентрация этоногестрела в плазме крови увеличивается в 2–3 раза, достигая постоянного значения во второй половине цикла приема препарата.

Этинилэстрадиол

Равновесная концентрация достигается после 3–4 дней приема, когда концентрация в



плазме крови на 30–40% превышает концентрацию после приема одной дозы.

5.3 Данные доклинических исследований по безопасности

Данные стандартных доклинических исследований фармакологической безопасности, исследований токсичности при многократном применении, исследований генотоксичности и канцерогенности, а также репродуктивной токсичности показали, что при правильном приеме КОК специфические риски для человека отсутствуют.

Тем не менее, следует помнить, что половые стероидные гормоны могут стимулировать рост определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

all-рац-а-токоферол,
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный,
кислота стеариновая,
повидон К-30,
крахмал картофельный,
лактозы моногидрат.
Пленочная оболочка:
пропиленгликоль,
макрогол 6000,
гипромеллоза.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 21 таблетке в блистере из Al/ПВХ/ПВДХ. По 1 или 3 блистера в картонной пачке с



листком-вкладышем. В картонную пачку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия
Телефон: +36-1-431-4000
Факс: +36 1 431-5451
Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь
220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375-17-272-64-87, +375-17-215-25-21
Электронный адрес: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА