ЛП-№(000130)-(РГ-RU) от 11.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регулон, 150 мкг + 30 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дезогестрел и этинилэстрадиол.

Каждая таблетка содержит 150 мкг дезогестрела и 30 мкг этинилэстрадиола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.3.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с маркировкой «Р8» на одной стороне и «RG» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Пероральная контрацепция.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Регулон следует принимать по 1 таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня по порядку, указанному на упаковке, примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого обычно развивается менструальноподобное кровотечение (кровотечение «отмены»). Как правило, оно начинается на 2–3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки. Прием таблеток из новой упаковки следует начинать в один и тот же день недели, соответственно кровотечение «отмены» будет каждый месяц примерно в одно и то же время.

Как начинать прием препарата Регулон

Если гормональные контрацептивы не применялись в течение последнего месяца

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Прием таблеток должен начинаться в 1 день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Можно начинать прием препарата на 2–5 день цикла, но в таком случае следует использовать дополнительный (барьерный) метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток в первом цикле.

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

Для кормящих матерей см. раздел 4.6.

При отсутствии или прекращении грудного вскармливания следует начинать прием препарата не ранее 21–28 дня после родов или прерывания беременности во втором триместре. При начале приема препарата в более поздние сроки следует в течение первых 7 дней приема препарата Регулон дополнительно использовать барьерные методы контрацепции. В любом случае, если у женщины после родов или прерывания беременности до начала приема КОК уже были половые контакты, то следует исключить беременность до начала приема препарата или дождаться первой менструации. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

возобновлении применения препарата Регулон необходимо принимать во внимание повышение риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в послеродовом периоде (см. раздел 4.4.).

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 вспомнила, 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 вспомнила, даже если это означает прием 2-х 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 сексуальные 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 вспомнила, даже если это означает прием 2-х 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 чем 1 таблетку, следует использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

• *Неделя 3*

Надежность контрацепции может быть снижена из-за последующего перерыва в приеме препарата. Этого можно избежать, корректируя схему приема препарата. Если воспользоваться любой из двух нижеследующих схем, нет необходимости использовать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 последующих 7 дней.

1. Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнила, даже если это означает прием 2-х 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 возникает 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 интервала 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

выделений во время приема таблеток из второй упаковки (как и в случае отсроченного наступления 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.

• Гиперчувствительность к дезогестрелу и/или этинилэстрадиолу, и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

• Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе.

• Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт или продромальные состояния (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.

• Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

• Наличие множественных факторов высокого риска развития ВТЭ или АТЭ (см. раздел 4.4.) или одного серьезного фактора риска, такого как:

- сахарный диабет с диабетической ангиопатией;

- тяжелая дислипопротеинемия;

- неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление 160/100 мм рт. ст. и выше).

• Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе.

• Обширное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией.

• Панкреатит, сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).

• Тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени), в т.ч. в анамнезе.

• Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), в т.ч. в анамнезе.

• Гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

железы (в т.ч. подозрение на них).

• Гиперплазия эндометрия.

• Кровотечение из половых путей неясной этиологии.

• Беременность (в т.ч. предполагаемая).

• Период грудного вскармливания.

• Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения комбинации дезогестрел + этинилэстрадиол у девочек-подростков в возрасте до 18 лет).

• Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, а также с препаратами, содержащими глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (см. раздел 4.5).

• Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

При возникновении любого из данных заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения контрацептива, прием препарата следует немедленно прекратить.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует провести тщательную оценку ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата Регулон для каждой женщины индивидуально и обсудить это до начала приема препарата:

- возраст старше 35 лет;
- курение;
- наличие тромбоэмболических заболеваний в семейном анамнезе (венозный или артериальный тромбоз/тромбоэмболия или предрасположенность к тромбозам у кого-либо из ближайших родственников в возрасте менее 50 лет);
- ожирение;
- дислипопротеинемия;
- контролируемая артериальная гипертензия;
- мигрень без очаговой неврологической симптоматики;
- клапанные пороки сердца;
- фибрилляция предсердий;
- варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит;
- послеродовой период;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- сахарный диабет без сосудистых нарушений;
- системная красная волчанка;
- гемолитико-уремический синдром;
- хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит);
- серповидноклеточная анемия;
- гипертриглицеридемия (в том числе в семейном анамнезе);
- острые и хронические заболевания печени, в том числе врожденные гипербилирубинемии.

При наличии любых из перечисленных ниже состояний/ заболеваний/ факторов риска следует провести тщательную оценку ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата Регулон для каждой женщины индивидуально и обсудить этот вопрос до начала приема препарата. В случае обострения заболеваний, ухудшения состояния или появления первых симптомов состояний/заболеваний или факторов риска женщине следует немедленно обратиться к врачу для решения вопроса о прекращении приема препарата.

Риск развития ВТЭ и АТЭ

В ходе эпидемиологических исследований была установлена связь между применением КОК и увеличением риска развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, ТГВ и ТЭЛА. Данные заболевания наблюдаются крайне редко.

Применение любого КОК связано с повышенным риском развития ВТЭ, проявляющейся как ТГВ и/или ТЭЛА. Наибольший риск развития ВТЭ наблюдается в первый год применения КОК. Повышение риска развития этого осложнения наблюдается и при возобновлении применения КОК после перерыва в 4 недели и более.

Некоторые эпидемиологические исследования показывают, что женщины, которые принимали низкодозированные КОК, содержащие третье поколение прогестагенов, включая дезогестрел, имеют повышенный риск развития ВТЭ в сравнении с женщинами, принимающими лекарственные препараты, содержащие в качестве прогестагена левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон. Эти исследования продемонстрировали примерно 2-кратное увеличение риска развития ВТЭ. Частота развития ВТЭ в течение года у женщин, принимающих КОК, содержащие дезогестрел, составляет от 9 до 12 случаев на 10000 женщин; у женщин, не применяющих КОК, частота ВТЭ составляет 2 случая на 10000 женщин. Частота развития ВТЭ при применении КОК ниже, чем частота развития ВТЭ во время беременности (до 20 случаев на 10000 женщин) и послеродовом периоде (от 40 до 65 случаев на 10000 женщин). ВТЭ может привести к летальному исходу в 1–2% случаев.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Крайне редко на фоне приема КОК тромбоз возникает в других кровеносных сосудах (например, в венах и артериях печени, брыжейки, почек, головного мозга или сетчатки глаза).

Симптомы ВТЭ и АТЭ могут включать: внезапная боль и/или отек нижней конечности, внезапная интенсивная боль в груди, с иррадиацией в левую руку или без, внезапная одышка, внезапный кашель, необычная тяжелая и длительная головная боль, внезапная частичная или полная потеря зрения, диплопия, нарушение речи или афазия, головокружение, коллапс с судорожным приступом или без, слабость или выраженное онемение, которые внезапно появляются на одной стороне тела, двигательные расстройства, «острый живот».

Риск развития ВТЭ возрастает при наличии следующих факторов риска:

- возраст;
- ожирение (ИМТ более чем 30 кг/м^2);
- наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза, или тромбоэмболии у братьев, сестер или родителей в возрасте менее 50 лет (если предполагается наличие наследственной предрасположенности, перед началом приема КОК следует проконсультироваться со специалистом);
- длительная иммобилизация, серьезное оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или в области таза, нейрохирургическая операция, обширная травма. В этих случаях следует прекратить прием КОК (как минимум за 4 недели до планового хирургического вмешательства) и возобновить его только через 2 недели после полного восстановления мобильности женщины;
- временная иммобилизация, включая авиаперелет длительностью более 4 часов, также является фактором развития ВТЭ особенно у женщин, имеющих другие факторы риска.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и тромбофлебита поверхностных вен в развитии ВТЭ остается спорным.

Риск развития АТЭ возрастает при наличии следующих факторов риска:

- возраст;
- курение (риск увеличивается в большей степени у женщин старше 35 лет);
- дислипопротеинемия;
- ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2);
- артериальная гипертензия;
- мигрень;
- порок клапанов сердца;
- фибрилляция предсердий;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза, или тромбоэмболии у братьев, сестер или родителей в возрасте менее 50 лет (если предполагается наличие наследственной предрасположенности, перед началом приема КОК следует проконсультироваться со специалистом).

Необходимо принимать во внимание повышение риска развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Другие состояния/заболевания, при которых наблюдается нарушение кровообращения: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит) и серповидноклеточная анемия.

Увеличение частоты или интенсивности мигрени (может быть продромальным симптомом нарушения мозгового кровообращения) на фоне приема КОК является основанием для немедленного прекращения его приема.

Биохимические факторы, которые могут указывать на наследственную или приобретенную предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включают резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения «польза/риск» следует учитывать, что терапия данных состояний/заболеваний может снизить связанный с ними риск развития тромбоза.

Опухоли

Наиболее важным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция (ВПЧ). Эпидемиологические исследования показывают увеличение риска развития РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ и длительно применяющих КОК (>5 лет), однако до настоящего времени существуют противоречия относительно степени влияния на эти данные различных факторов, в частности скрининговых обследований шейки матки или особенностей полового поведения женщины (количества половых партнеров и использования барьерных методов контрацепции), а также причинно-следственной взаимосвязи этих факторов.

По данным мета-анализа результатов 54 эпидемиологических исследований было выявлено небольшое повышение (в 1,24) риска развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин, применяющих КОК. Повышенный риск постепенно уменьшается в течение 10 лет после отмены КОК. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является незначительным по отношению к общему риску

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

развития этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы РМЖ, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.

Крайне редко при применении КОК наблюдались случаи развития доброкачественных, и еще более редко – злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющим угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

- Подавленное настроение и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов (см. раздел 4.8.). Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует посоветовать обратиться к своему врачу в случае появления изменений настроения и депрессивных симптомов, в том числе, вскоре после начала лечения.
- Экзогенные эстрогены могут провоцировать или ухудшать симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.
- У женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышен риск развития панкреатита при приеме КОК.
- У многих женщин, принимающих КОК, отмечалось небольшое повышение артериального давления, однако клинически значимое повышение артериального давления наблюдалось редко. Связь между приемом КОК и артериальной гипертензией не установлена. Однако если на фоне приема КОК развивается стойкая артериальная гипертензия, то целесообразно отменить прием КОК и назначить антигипертензивную терапию. При адекватном контроле артериального давления с помощью гипотензивных препаратов возможно возобновление приема КОК.
- На фоне беременности и во время применения КОК было отмечено развитие или ухудшение следующих состояний, хотя их взаимосвязь с приемом контрацептивов окончательно не установлена: желтуха и/или зуд, вызванные холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама (малая хорея), гестационный герпес, потеря слуха вследствие отосклероза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Острые или хронические нарушения функции печени могут служить основанием для отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются. Рецидив холестатической желтухи, наблюдавшейся ранее в период беременности или при применении препаратов половых гормонов, требует отмены КОК.
- Несмотря на то, что КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимость в коррекции дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КОК, как правило, отсутствует. Тем не менее, пациентки с сахарным диабетом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в период приема КОК. Сообщалось об ухудшении течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита при применении КОК.
- Иногда при приеме КОК может наблюдаться пигментация кожи лица (хлоазма), особенно если она имела место ранее во время беременности. Женщинам с предрасположенностью к хлоазме следует избегать прямых солнечных лучей и ультрафиолетового облучения из других источников при приеме КОК.
- 1 таблетка препарата Регулон содержит 67,66 мг лактозы моногидрата. Прием препарата противопоказан женщинам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, находящихся на безлактозной диете.

Всю вышеуказанную информацию следует учитывать при выборе метода контрацепции.

Медицинские осмотры / консультации

Перед назначением или возобновлением применения препарата Регулон следует тщательно ознакомиться с анамнезом жизни женщины (включая семейный анамнез), провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, определение ИМТ) и гинекологическое обследование (с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием эпителия шейки матки), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяются индивидуально. Контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев. Важно обратить внимание женщины на информацию о венозном и артериальном тромбозах, в том числе о риске применения препарата Регулон в сравнении с другими КОК, симптомах и известных факторах риска развития ВТЭ и АТЭ, и что делать в случае подозрения на тромбоз.

Следует сообщить женщине, что пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ (СПИДа) и других инфекций, передающихся половым путем.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Снижение эффективности

Эффективность препарата Регулон может снизиться в случае пропуска таблеток (см. раздел 4.2.), желудочно-кишечных расстройств (см. раздел 4.2.) или в случае сопутствующей терапии, что снижает концентрацию этоногестрела – активного метаболита дезогестрела в плазме крови (см. раздел 4.5.).

Недостаточный контроль цикла

При приеме КОК, особенно в первые месяцы применения, могут возникать нерегулярные «мажущие» или обильные кровянистые выделения, поэтому оценку нерегулярного кровотечения стоит проводить только после окончания адаптационного периода длительностью три месяца.

Если нерегулярные кровотечения сохраняются или появляются после предыдущих регулярных циклов, следует учесть возможные негормональные причины нарушения цикла и провести соответствующие исследования для исключения злокачественных новообразований или беременности. Может потребоваться диагностическое выскабливание полости и цервикального канала матки.

У некоторых женщин может отсутствовать менструальноподобное кровотечение в перерыве между приемом препарата. Если КОК принимался согласно рекомендациям, приведенным выше, вероятность того, что женщина беременна, невелика. В противном случае или в случае если кровотечения отсутствуют два раза подряд, следует исключить возможность беременности перед продолжением применения КОК.

Лабораторные исследования

Пероральные контрацептивы могут влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, содержание транспортных белков в плазме, например, кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ) и фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Обычно эти изменения находятся в пределах нормальных значений лабораторных показателей.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Для определения возможного взаимодействия необходимо ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих препаратов.

Взаимодействие КОК с другими лекарственными средствами может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению эффективности контрацептивов. В литературе описаны следующие взаимодействия.

Печеночный метаболизм: возможно взаимодействие с лекарственными или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

«растительными» препаратами – индукторами микросомальных ферментов, прежде всего ферментов цитохрома Р450 (CYP), что может привести к увеличенному клиренсу и уменьшению концентрации половых гормонов в плазме крови, и к снижению эффективности КОК, в том числе и комбинации дезогестрел + этинилэстрадиол. К таким лекарственным препаратам относятся препараты, содержащие фенитоин, фенобарбитал, примидон, бозентан, карбамазепин, рифампицин; а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин; некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз), растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*.

Индуцирование ферментов может происходить после нескольких дней применения препарата. Максимальное индуцирование ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель, и может продолжаться в течение 4 недель после прекращения терапии препаратами-индукторами.

При совместном применении с гормональными контрацептивами многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ (например, нелфинавира) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например, невирапина) и/или комбинации с препаратами для лечения вирусного гепатита С (например, боцепревиром, телапревиром) могут увеличивать или уменьшать концентрацию в плазме прогестагена, включая этоногестрел – активный метаболит дезогестрела или эстрогенов. В некоторых случаях суммарный эффект этих изменений может быть клинически значимым.

Женщинам, получающим лечение одним из вышеуказанных лекарственных или растительных препаратов, индуцирующих микросомальные печеночные ферменты, следует сообщить, что эффективность препарата Регулон может быть снижена. Во время сопутствующего приема препаратов, индуцирующих микросомальные печеночные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции.

Если применение сопутствующего препарата продолжается после окончания таблеток в текущей упаковке КОК, то прием КОК из следующей упаковки следует начинать сразу же, без обычного 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

При длительном лечении лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные печеночные ферменты, необходимо рассмотреть использование альтернативного метода контрацепции, не подверженного влиянию лекарственных препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты.

Совместное применение сильных (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина) или средней активности (например, флуконазола, дилтиазема,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

эритромицина) ингибиторов CYP3A4 может увеличивать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови, в том числе и этоногестрела – активного метаболита дезогестрела.

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, концентрации лекарственных средств в плазме крови и в тканях могут повышаться (например, циклоспорина) или снижаться (например, ламотриджина).

Было показано что эторикоксиб в дозах от 60 до 120 мг/сутки при совместном применении с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4−1,6 раза соответственно.

Данные клинических исследований показывают, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов изофермента CYP1A2, приводя к небольшому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) увеличению их концентраций в плазме крови.

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получавших терапию вирусного гепатита С лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, в комбинации с рибавирином или без него, у женщин, применявших лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, комбинированные гормональные контрацептивы, значительно чаще наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Кроме того, повышение активности АЛТ наблюдалось у женщин, применявших лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, комбинированные гормональные контрацептивы, и получавших глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (см. раздел 4.3). Женщины, принимающие препарат Регулон, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (только прогестагенами или негормональными методами контрацепции). Прием препарата Регулон должен быть прекращен до начала противовирусной терапии и может быть возобновлен через 2 недели после завершения терапии этими комбинациями противовирусных препаратов.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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: ≥1/10, часто: ≥1/100 – <1/10, нечасто: ≥1/1000 – <1/100, редко: ≥1/10000 – <1/1000, очень редко: <1/10000, частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

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	Головная боль	Мигрень		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

нервной системы				
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 репродуктив-ной 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	

[1]Количество случаев по данным наблюдательных когортных исследований: ≥1/10000 – <1/1000 женщин-лет (ЖЛ).

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

Сообщения о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

«польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация: «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»
109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20
pharm@roszdravnadzor.gov.ru
https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения: «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ
0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Отдел мониторинга безопасности лекарств
+374-10-20-05-05, +374-96-22-05-05
vigilance@pharm.am
http://www.pharm.am

Республика Беларусь: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Отдел фармаконадзора
+375-17-242-00-29
rcpl@rceth.by
https://rceth.by

Республика Казахстан: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)
Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий
+7 (7172) 78-98-28
pdlc@dari.kz
https://www.ndda.kz

Кыргызская Республика: «Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики»
720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

+ 996-312-21-92-88

vigilance@pharm.kg

http://www.pharm.kg

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: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA09.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Контрацептивный эффект КОК основан на взаимодействии различных факторов, самыми важными из которых являются подавление овуляции и повышение вязкости секрета шейки матки, препятствующее проникновению сперматозоидов в полость матки.

Препарат Регулон представляет собой комбинацию дезогестрела и этинилэстрадиола: дезогестрел – синтетический прогестаген, обладающий сильной ингибирующей овуляцию активностью, этинилэстрадиол является хорошо известным синтетическим эстрогеном.

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет менее 1.

При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих КОК, цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии.

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%.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 1,5 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. Не обнаружено взаимодействия этоногестрела с одновременно принимаемым этинилэстрадиолом.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 неизмененном 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

альфа-токоферол,
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный,
стеариновая кислота,
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для того, чтобы защитить от света.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2

Телефон: +374-10-53-00-71

Электронный адрес: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронный адрес: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17383
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7-(7272)-58-26-23 (претензии по качеству)

+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)

Электронный адрес: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",

бизнес центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996-312-98-81-16

Электронный адрес: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000130)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 4 февраля 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Регулон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.