

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РЕГУЛОН
(REGULON)

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі, опуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням “P8” на одному боці та “RG” – на іншому;

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

допоміжні речовини: магнію стеарат, α-токоферол, кремній колоїдний безводний, кислота стеаринова, повідон, крохмаль картопляний, лактоза моногідрат – в ядрі таблетки; пропіленгліколь, макрогол 6000, гіпромелоза – в плівковій оболонці.

Форма випуску. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакологічні властивості. *Регулон* – комбінований пероральний протизаплідний препарат, дія якого проявляється інгібуванням гонадотропінів та пригніченням овуляції, а також гальмуванням проходження сперматозоїдів через цервікальний слиз та імплантації заплідненої яйцеклітини.

Дія препарату зумовлена синтетичним естрогеном етинілестрадіолом та синтетичним прогестагеном дезогестрелом.

Фармакокінетика.

Дезогестрел.

Всмоктування. Дезогестрел всмоктується швидко і практично повністю метаболізується в 3-кето-дезогестрел, який є біологічно активним метаболітом дезогестрелу. Середня максимальна концентрація у сироватці крові (C_{max}) 2 нг/мл досягається через 1,5 години (T_{max}) після прийому таблетки. Біодоступність препарату -62-81 %.

Розподіл в організмі. 3-кето-дезогестрел зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами та з глобулінами, що зв'язують статеві гормони (SHBG – sex hormone binding globulin). Об'єм розподілу становить 1,5 л/кг.

Метаболізм. Окрім 3-кето-дезогестрелу (який утворюється в печінці та в стінці кишечника), є й інші метаболіти: 3α-ОН-дезогестрел, 3β-ОН-дезогестрел, 3α-ОН-5α-Н-дезогестрел (метаболіти першої фази). У цих метаболітів відсутня фармакологічна активність, вони частково шляхом кон'югації (друга фаза метаболізації), перетворюються в полярні метаболіти, в сульфати і глюкуронати. Кліренс із плазми крові - приблизно 2 мл на хвилину на 1 кг маси тіла.

Виведення з організму. Середній час напіввиведення 3-кето-дезогестрелу 30 годин. Метаболіти видаляються з сечею та з калом (у співвідношенні 6:4). Стабільна концентрація встановлюється у другій половині циклу. В цей час рівень кетогестрелу збільшується в 2-3 рази.

Етинілестрадіол.

Всмоктування. Етинілестрадіол всмоктується швидко і повністю. Середня максимальна концентрація в сироватці крові (C_{max}) 80 пг/мл, яку можна виміряти через 1-2 години (T_{max}) після прийому таблетки. Біодоступність препарату через пресистемну кон'югацію та ефект першого проходження становить приблизно 60 %.

Розподіл в організмі. Етинілестрадіол повністю зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами. Викликає підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG). Об'єм розподілу становить 5 л/кг.

Метаболізм. Пресистемна кон'югація етинілестрадіолу значна. Обминаючи стінку кишечника (перша фаза метаболізму) він піддається кон'югації в печінці (друга фаза метаболізму). Етинілестрадіол та його кон'югати першої фази метаболізму (сульфати та глюкуроніди) виділяються в жовч і вступають в ентерогепатичну циркуляцію. Кліренс з плазми крові приблизно 5 мл на хвилину на 1 кг маси тіла.

Виведення з організму. Середній час напіввиведення етинілестрадіолу приблизно 24 години. Приблизно 40 % видалається з сечею і приблизно 60 % з калом. Стабільна концентрація встановлюється на 3-4 день, при цьому рівень етинілестрадіолу в сироватці на 30-40 % вищий, ніж після однократної дози препарату.

Показання для застосування. Пероральна контрацепція.

Спосіб застосування та дози. Прийом таблеток починають з першого дня менструального циклу і приймають по 1 таблетці на добу протягом 21 дня, по можливості в один і той же час протягом доби. Після прийому останньої таблетки роблять 7-денну перерву, під час якої виникає менструальноподібна кровотеча у результаті відміни препарату. Наступного дня після 7-денної перерви (через чотири тижні після прийому першої таблетки, в той же день тижня) відновлюють прийом з нової упаковки, яка містить 21 таблетку, навіть якщо кровотеча не припинилась. Такого способу прийому таблеток дотримуються доти, доки бажано попередити вагітність. При дотриманні правил прийому контрацептивна дія зберігається і на час 7-денної перерви.

Перший прийом препарату.

Прийом першої таблетки слід починати з першого дня менструального циклу. В цьому випадку не потрібно використовувати додаткові методи контрацепції.

Прийом таблеток можна починати і з 2-5 дня менструації, але в цьому випадку в першому циклі слід застосовувати додаткові методи контрацепції в перші 7 днів прийому таблеток. Якщо пройшло більше 5 днів після початку менструації, потрібно відкласти початок прийому до наступної менструації.

Прийом препарату після пологів.

Жінкам, що не годують груддю, слід починати приймати таблетки через 21 день після пологів. У цьому випадку немає необхідності застосовувати інші методи контрацепції.

Якщо після пологів вже був сексуальний контакт, тоді з прийомом препарату необхідно почекати до наступної менструації.

Якщо жінка приймає рішення про прийом таблеток пізніше, ніж через 21 день після пологів, тоді в перші 7 днів необхідно використовувати додаткові методи контрацепції.

Прийом препарату після абортів.

Після аборту прийом таблеток слід починати з першого дня, в цьому випадку немає необхідності застосовувати додаткові методи контрацепції.

Перехід з іншого орального контрацептива.

Перехід до *Регулону* від іншого перорального препарату (21 або 22 або 28-денного препарату): першу таблетку *Регулону* рекомендується прийняти наступного дня після закінчення курсу попереднього препарату. Не потрібно витримувати перерву або чекати початку менструації. Немає необхідності в застосуванні додаткових методів контрацепції.

Перехід до *Регулону* від іншого так званого перорального препарату "міні", який містить тільки прогестаген: першу таблетку потрібно прийняти в перший день циклу. Немає необхідності в застосуванні додаткових методів контрацепції. Якщо під час прийому міні-пілі не виникає менструація, то можна починати прийом *Регулону* в будь-який день циклу, але в цьому випадку в перші 7 днів необхідно застосовувати додаткові методи контрацепції.

У вищевказаних випадках як додаткові методи контрацепції рекомендується застосовувати наступні негормональні методи: використання шийкового ковпачка зі сперміцидним гелем, презерватив або утримання від статевих контактів. Застосовувати календарний метод в цьому випадку не рекомендується.

Затримка менструального циклу.

Якщо є необхідність у відстрочці менструації, тоді прийом таблеток потрібно продовжити з нової

упаковки, без 7-денної перерви, за звичайною схемою. При відстрочці менструації можуть з'явитися проривні та мажучі кровотечі, але це не зменшує протизаплідної дії препарату. Регулярний прийом препарату *Регулон* можна відновити після звичайної 7-денної перерви.

Побічна дія.

- Статеві органи: міжменструальні кровотечі, аменорея після відміни препарату, зміни піхвового слизу, ріст фіброміоми матки, погіршення перебігу ендометріозу, поява піхвових інфекцій;
- молочні залози: відчуття напруження, біль, збільшення, виділення молока;
- шлунково-кишковий тракт: нудота, блювання, жовчнокам'яна хвороба, холестатична жовтяниця;
- шкіра: вузлова еритема, висипка, хлоазми;
- очі: при користуванні контактними лінзами може підвищуватися чутливість рогівки;
- центральна нервова система: головний біль, мігрень, зміни настрою, депресивний стан;
- метаболічні зміни: затримка рідини в організмі, зміна маси тіла, зниження толерантності до вуглеводів.

Тяжкі побічні явища, при появі яких потрібно перервати курс прийому препарату: виникнення артеріальних та венозних тромбоемболічних захворювань (інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоемболія легень, тромбоемболія в печінкових, мезентеріальних, ниркових судинах або в судинах сітківки), гіпертонічна хвороба важкого або середнього ступеня тяжкості, поява статевих гормонозалежних пухлин, рак молочних залоз, реактивний системний червоний вовчак, хорея Сиденгема, розвиток доброякісної або злоякісної пухлини печінки у жінок, які тривалий час приймають гормональні протизаплідні засоби.

Протипоказання. Протизаплідні засоби протипоказані у таких випадках:

- при вагітності або підозрі на неї;
- при гіпертонічній хворобі середнього або важкого ступеня;
- при порушенні ліпідного обміну;
- при наявності або вказівці в анамнезі на артеріальні тромбоемболічні захворювання (інфаркт міокарда, цереброваскулярні захворювання);
- при наявності ризику артеріальної або венозної тромбоемболії;
- при наявності венозної тромбоемболії в особистому або сімейному анамнезі;
- при діабетичній ангіопатії;
- при наявності або вказівці в анамнезі на тяжкі захворювання печінки, холестатичну жовтяницю, гепатит, жовтяницю під час вагітності, жовтяницю при застосуванні ліків, які містять стероїди, при синдромі Дубіна-Джонсона або синдромі Ротора, при пухлинах печінки, порфіріях;
- при наявності гепатиту (до відновлення лабораторних показників і протягом трьох місяців після повернення цих показників в норму);
- при жовчнокам'яній хворобі;
- при наявності естроген-залежних пухлин або підозрі на них, при гіперплазії ендометрія, генітальних кровотечах незрозумілої етіології;
- при наявності або згадуванні в анамнезі про системний червоний вовчак;
- при раніше відзначених: сильному свербіжі, герпесі геніталій, отосклерозі або погіршенні симптомів отосклерозу під час попередньої вагітності або прийомі стероїдів;
- при гіперчутливості до компонентів препарату.

Відносні протипоказання:

При наявності будь-якого з нижчеперерахованих станів у кожному випадку індивідуально оцінюються переваги або можливі негативні ефекти прийому пероральних протизаплідних засобів:

- захворювання системи згортання крові;
- всі захворювання, при яких з більшою вірогідністю формуються порушення кровообігу: прихована або наявна серцева недостатність, ниркова недостатність, а також наявність цих захворювань в анамнезі;
- епілепсія або вказівки на неї в анамнезі;

- мігрень або вказівки на неї в анамнезі;
- жовчнокам'яна хвороба в анамнезі;
- ризик розвитку естроген-залежної пухлини або естроген-залежних гінекологічних захворювань;
- цукровий діабет;
- наявність тяжкої депресії, в т.ч. в анамнезі;
- серповидноклітинна анемія, оскільки в окремих випадках (наприклад, інфекції, гіпоксія) препарати, що містять естрогени, при цій патології можуть провокувати явища тромбоемболії;
- якщо з'являються відхилення в функціональних лабораторних параметрах печінки, тоді прийом препарату потрібно припинити.

Стан жінки треба ретельно контролювати. Якщо під час прийому препарату посилюється або з'являється будь-який з перерахованих станів, слід припинити прийом препарату та перейти до іншого, негормонального методу контрацепції.

Передозування. Після прийому великих доз протизаплідного засобу були описані такі симптоми передозування: виражений головний біль, диспептичні розлади, судоми ікроножних м'язів.

Лікування: якщо передозування виявлено в перші 2-3 години або було прийнято велику кількість таблеток, необхідно промити шлунок. Препарат не має специфічного антидоту, лікування симптоматичне.

Особливості застосування. Перед початком застосування протизаплідних таблеток потрібно зібрати детальний сімейний та особистий анамнез і пройти загальний та гінекологічний огляди (вимірювання артеріального тиску, лабораторні дослідження, дослідження молочних залоз та органів малого таза, цитологічне дослідження мазка) для виключення захворювань, ризик яких збільшується з прийомом пероральних контрацептивів. Ці дослідження необхідно періодично повторювати. Періодичні дослідження важливі, оскільки фактори ризику або протипоказання виявляються на початку прийому таблеток. Приймаючи рішення про прийом контрацептивів, слід оцінити співвідношення потенційного ризику та явних переваг у вигляді онкопротективних властивостей у відношенні раку яєчників та ендометрія.

Під дією пероральних протизаплідних таблеток – у зв'язку з естрогенним компонентом – може змінитися рівень деяких лабораторних параметрів (функціональні показники печінки, нирок, надниркових залоз, щитовидної залози, показників згортання крові та фібринолітичних факторів, рівень ліпопротеїнів та транспортних протеїнів).

Необхідно контролювати стан жінки з метою своєчасного виявлення тромбоемболічних ускладнень.

Ризик появи артеріальних або венозних тромбоемболічних порушень підвищується:

- з віком;
 - при курінні (інтенсивне куріння і вік понад 35 років вважаються підвищеним ризиком);
 - при наявності в анамнезі тромбоемболічних захворювань (наприклад, у батьків, брата або сестри).
- Якщо є підозра на генетичну схильність, то необхідно перед застосуванням проконсультуватися із спеціалістом;
- при ожирінні (індекс маси тіла вище 30 кг/м²);
 - при дисліпопротеїнеміях;
 - при гіпертонічній хворобі;
 - при захворюванні клапанів серця;
 - при фібриляції передсердь;
 - при цукровому діабеті;
 - при тривалій іммобілізації, після великого оперативного втручання, після оперативного втручання на нижніх кінцівках, після тяжкої травми.

У цих випадках передбачається тимчасове призупинення курсу застосування препарату: бажано припинити прийом за 4 тижні до оперативного втручання, а відновити – через 2 тижні після ремобілізації.

Захворювання, при яких можуть мати місце порушення кровообігу, як, наприклад цукровий діабет,

системний червоний вовчак, гемолітикоуремічний синдром, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, серповидноклітинна анемія, становлять підвищений ризик щодо утворення венозних тромбоемболічних захворювань.

Ефективність препарату може знижуватися, якщо після декількох місяців його застосування з'являються нерегулярні, мажучі або проривні кровотечі. Якщо в період перерви не з'являється кровотеча або з'являються будь-які пов'язані з нею порушення і вагітність сумнівна, то прийом препарату потрібно продовжувати до кінця наступної упаковки. Якщо в кінці другого циклу не починається менструальноподібна кровотеча і не нормалізуються пов'язані з ним порушення, тоді потрібно припинити прийом таблеток і поновити його тільки після виключення вагітності.

Застосування препарату під час вагітності та годування груддю.

Тератогенної дії препарату не виявлено, якщо жінка приймала таблетки на початку вагітності.

Годування груддю: гормональні протизаплідні засоби зменшують виділення молока, змінюють склад молока і в незначній кількості переходять в материнське молоко, тому застосування цих препаратів під час вагітності не показано.

Пропущені таблетки.

Якщо жінка забула прийняти таблетку своєчасно і після пропуску пройшло не більше 12 годин, потрібно просто прийняти пропущену таблетку, а далі продовжити прийом у звичайний час. Якщо між прийомами пройшло більше 12 годин – це вважається пропуском таблетки, надійність контрацепції в цьому циклі не гарантується і рекомендується застосування додаткових методів контрацепції.

Якщо пропущено таблетку в перший або другий тиждень циклу, необхідно прийняти 2 таблетки наступного дня і потім продовжувати регулярний прийом, використовуючи додаткові методи контрацепції до кінця циклу.

Якщо пропущено таблетку на третій тиждень циклу, слід прийняти забуту таблетку, продовжити регулярний прийом і не робити 7-денну перерву. Важливо пам'ятати, що у зв'язку з мінімальною дозою естрогену підвищується ризик овуляції та/або кров'янистих виділень, якщо пропущено прийом таблетки, тому рекомендується застосовувати додаткові методи контрацепції.

Що робити при блюванні або проносі.

Якщо після прийому препарату з'являється блювання або пронос, тоді всмоктування препарату може бути неповним. Якщо симптоми зникли протягом 12 годин, то потрібно прийняти ще одну таблетку додатково. Після цього слід продовжити прийом таблеток як звичайно. Якщо симптоми продовжуються більше 12 годин, то необхідно використовувати додаткові методи контрацепції під час блювання або проносу та в наступні 7 днів.

Дослідження на виявлення можливого впливу препарату на здатність керувати автомобілем або здатність керувати машинами з підвищеним ризиком травматизму, не проводились.

Взаємодія з лікарськими препаратами. Може спостерігатися порушення циклу або зниження ефективності при одночасному застосуванні з *Регулоном* таких препаратів: спазмолітики, барбітурати, антибіотики (тетрациклін, ампіцилін, рифампіцин), гризеофульвін, проносні засоби та деякі лікарські рослини (наприклад, звіробій).

Пероральні протизаплідні засоби можуть зменшувати толерантність до вуглеводів, що підвищує потребу в інсуліні або в пероральних антидіабетичних засобах.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі 15 - 30 С.

Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 21 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, в блістері, 1 або 3 блістери в упаковці.

Виробник. А Т Гедеон Ріхтер.

Адреса. Угорщина, Н-1103 Будапешт, вул. Демреї, 19-21.