

Состав

действующие вещества: диеногест, этинилэстрадиол;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит диеногеста 2 мг и этинилэстрадиола 0,03 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, гипромеллоза (тип 2910), тальк, калия полакрилин, магния стеарат;

оболочка: опадри II 85F18422 белый (спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), макрогол 3350, тальк).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белые или почти белые круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «G53» с одной стороны, другая сторона без гравировки. Диаметр около 5,5 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестогены и эстрогены, фиксированные комбинации. Код АТХ G03AA16.

Фармакодинамика

Все гормональные методы контрацепции характеризуются очень низким показателем контрацептивных неудач при применении согласно инструкции. Показатель контрацептивных неудач может быть выше, если препарат не применять согласно инструкции (например, пропуск таблетки).

В ходе исследований с препаратом Силуэт® было рассчитано индекс Перля:

- нескорректированный индекс Перля - 0,454 (верхний 95% доверительный интервал (ДИ): 0,701)
- скорректированный индекс Перля - 0,182 (верхний 95% доверительный интервал: 0,358).

Силуэт®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, - это комбинированный пероральный контрацептив (КПК) с антиандрогенным эффектом, содержащий этинилэстрадиол и диеногест как прогестерон.

Контрацептивный эффект таблеток Силуэт® базируется на взаимодействии разных факторов, важнейшими из которых являются торможение овуляции и изменение цервикальной секреции.

Антиандрогенный эффект комбинации этинилэстрадиола и диеногеста базируется в основном на снижении уровня андрогенов в плазме крови.

Диеногест - производная нортестостерона с аффинностью *in vitro* к прогестероновых рецепторов, в 10-30 раз меньше по сравнению с другими синтетическими прогестагена. Данные *in vivo* у животных свидетельствуют о сильной прогестагеновой активности и антиандрогенной активности. Диеногест не проявляет значительную андрогенную, минералокортикоидную или глюкокортикоидную активность *in vivo*.

Доза диеногеста, что приводит к подавлению овуляции, составляет 1 мг/сут.

При применении КПК в высоких (0,05 мг этинилэстрадиола) снижается риск рака эндометрия и яичников. Касается это КПК в, остается не выясненным.

Фармакокинетика

Этинилэстрадиол.

Всасывание. Этинилэстрадиол после перорального приема быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в сыворотке крови составляет примерно 67 пг/мл и достигается в течение 1,5-4 часов. В течение всасывания и первого прохождения через печень этинилэстрадиол метаболизируется экстенсивно, что приводит к средней пероральной биодоступности примерно 44%.

Распределение. Этинилэстрадиол прочно, но неспецифически связывается с альбумином (98%) и вызывает увеличение сывороточных концентраций глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Объем распределения этинилэстрадиола составляет примерно 2,8-8,6 л/кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистой оболочке тонкого кишечника и в печени. Этинилэстрадиол метаболизируется главным образом путем ароматического гидроксирования, однако дополнительно образуется большое количество гидроксированных и метилированных метаболитов, среди которых есть как свободные метаболиты, так и конъюгаты с глюкуронидами и сульфатов. Клиренс составляет 2,3-7 мл/мин/кг.

Выведение. Уровень этинилэстрадиола в сыворотке крови снижается двухфазно с периодами полувыведения около 1 часа и 10-20 часов соответственно. Препарат не выводится из организма в неизмененном виде, его метаболиты выводятся с мочой и желчью в соотношении 4: 6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 1 сутки.

Состояние равновесия. Состояние равновесия достигается в течение второй половины цикла применения, когда концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови примерно вдвое выше по сравнению с приемом разовой дозы.

Диеногест.

Всасывание. После приема диеногест быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (51 нг/мл) достигается через 2,5 часа после приема одной таблетки. Биодоступность при совместном применении с этинилэстрадиола составляет 96%.

Распределение. Диеногест связывается с альбумином и не связывается с ГСПГ или глобулином, связывающим ГКС (ГОК). Лишь 10% общей концентрации диеногеста в сыворотке крови находятся в виде свободного стероида, а 90% неспецифически связаны с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиола повышение уровня ГСПГ не влияет на связывание диеногеста с белками плазмы крови. Объем распределения диеногеста находится в пределах от 37 до 45 л.

Метаболизм. Диеногест метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации с образованием в основном эндокринологического неактивных метаболитов. Эти метаболиты очень быстро выводятся из плазмы, так что в плазме крови не наблюдается ни одного активного метаболита, а только диеногест в неизмененном виде. Общий клиренс (CL/F) составляет 3,6 л/ч после однократного применения.

Выведение. Уровень диеногеста в сыворотке крови снижается с периодом полувыведения около 9 часов. Лишь незначительное количество диеногеста выводится почками в неизмененном виде. После приема дозы 0,1 мг/кг массы тела вывода с калом и мочой имеет соотношение примерно 3,2. После приема около 86% дозы выводится в течение 6 дней, большая часть, 42% выводится с мочой в первые 24 часа.

Состояние равновесия. Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. При ежедневном применении концентрация вещества в сыворотке крови возрастает в 1,5 раза, достигая равновесного состояния через 4 дня применения.

Показания

- Пероральная контрацепция.
- Перед назначением препарата Силуэт® следует оценить наличие у женщины индивидуальных факторов риска, особенно в отношении венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также сравнить риск венозной тромбоэмболии при приеме препарата Силуэт® с риском при приеме других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Противопоказания

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) не следует применять при наличии одного из следующих состояний. В случае если любой из этих состояний возникает впервые во время применения КГК, прием препарата следует немедленно прекратить.

Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ):

- имеется венозная тромбоэмболия (применение антикоагулянтов) или в анамнезе (например тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА))
известна наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозной тромбоэмболии, такая как резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
- обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»);
- высокий риск развития венозной тромбоэмболии в связи с наличием множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»);

наличие или риск возникновения артериальной тромбоэмболии (АТЕ):

- имеется артериальная тромбоэмболия, в том числе в анамнезе (например инфаркт миокарда), или наличие продромальных симптомов (например стенокардия)
цереброваскулярные заболевания, в том числе инсульт в анамнезе, или наличие продромальных симптомов (например, транзиторная ишемическая атака (ТИА))
- известна наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию артериальной тромбоэмболии, такая как гипергомоцистеинемия и наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт)
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе

- высокая вероятность артериальной тромбоэмболии в связи с наличием множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения») или из-за наличия одного из таких
- серьезных факторов риска, как:
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелая дислипотеинемия;
- панкреатит в анамнезе, если связан с тяжелой гипертриглицеридемией;
- тяжелое заболевание печени в анамнезе, пока показатели функции печени не вернулись к норме;
- наличие в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных)
- известные или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), которые являются зависимыми от половых гормонов;
- установлена или подозреваемая беременность;
- вагинальное кровотечение неясной этиологии;
- повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.

Противопоказано одновременное применение Силуэт® и лекарственных средств, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Примечание. Следует ознакомиться с информацией о лекарственном средстве, который применяется одновременно, для выявления потенциальных взаимодействий.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение этинилэстрадиолосодержащих лекарственных средств с противовирусными лекарственными средствами прямого действия, содержащие омбитасвир, паритапревир или дасабувир и их комбинации, увеличивает риск повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 20 раз выше верхней границы нормы у здоровых пациенток и у пациенток с вирусным гепатитом С (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, может увеличить риск повышения АЛТ (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Поэтому женщинам, которые применяют препарат Силуэт®, необходимо использовать альтернативный метод контрацепции (например контрацептивы, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) перед началом терапии с применением указанной комбинации лекарственных средств.

Применение лекарственного средства Силуэт® можно восстановить через 2 недели после завершения терапии указанной комбинацией.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на препарат Силуэт®.

Взаимодействия возможны с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это приводит к увеличению клиренса половых гормонов, что, в свою очередь, изменяет характер менструального кровотечения и/или приводит к потере эффективности контрацептива.

Терапия

Индукция ферментов может быть обнаружена через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов целом наблюдается через несколько недель. После отмены лечения индукция ферментов может длиться около 4 недель.

Краткосрочное лечение

Женщины, которые принимают лекарственные средства, которые индуцируют ферменты, имеют временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции дополнительно к комбинированному пероральному контрацептиву (КПК). Барьерный метод следует применять в течение всего срока лечения соответствующим препаратом и еще в течение 28 дней после прекращения его применения.

Если терапия препаратом-индуктором начинается в период применения последних таблеток КПК с текущей упаковки, то прием таблеток из следующей упаковки КПК следует начать сразу после окончания таблеток в предыдущей упаковке без привычной перерыва.

Долгосрочное лечение

Женщинам при долгосрочной терапии действующими веществами, которые индуцируют ферменты печени, рекомендуется барьерный или другой надежный

негормональный метод контрацепции.

Действующие вещества, увеличивающие клиренс КПК (снижение эффективности КПК через индукцию ферментов), например: барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин; также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и лекарственные средства, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*).

Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс КПК

При одновременном применении с КПК большое количество комбинаций ингибиторов ВИЧ/ВГС-протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы могут повышать или снижать концентрации эстрогена или прогестина в плазме крови. Совокупное влияние таких изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

Поэтому для выявления потенциальных взаимодействий следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению лекарственного средства для лечения ВИЧ/ВГС, что принимается одновременно. При наличии каких-либо сомнений женщинам дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции при терапии ингибиторами протеазы или ингибиторами нуклеозидной обратной транскриптазы.

Действующие вещества, снижающие клиренс КПК (ингибиторы ферментов)

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается невыясненной.

Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 может повысить плазменные концентрации эстрогена, прогестина, или обоих компонентов.

Эторикокиб в дозах от 60 до 120 мг/сут продемонстрировал повышение плазменных концентраций этинилэстрадиола в 1,4-1,6 раза соответственно при одновременном применении с комбинированным гормональным контрацептивом, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола.

Влияние Силуэт® на другие лекарственные средства.

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, концентрация в плазме крови и тканях может увеличиваться (например, циклоспорин) или уменьшаться (например, ламотриджин). Однако по данным *in vitro* угнетение ферментов системы CYP Диенгест в терапевтической дозе маловероятно.

Клинические данные свидетельствуют о том, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов CYP1A2, что, в свою очередь, вызывает слабое (например, при применении теофиллина) или умеренное (например, при применении тизанидина) повышение их плазменных концентраций.

Другие виды взаимодействий

Лабораторные анализы

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты отдельных лабораторных анализов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также уровни транспортных белков плазмы, таких как кортикостероидсвязывающего глобулин и фракции липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена, а также показатели коагуляции и фибринолиза. Обычно такие изменения находятся в пределах нормы.

Особенности применения

Решение о назначении препарата Силуэт следует принимать с учетом факторов риска, в том числе факторов риска развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ), а также риска ВТЭ, связанного с приемом препарата Силуэт сравнительно с другими КГК (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения »).

Предупреждение. При наличии любых состояний или факторов риска, указанных ниже, следует обсудить с женщиной целесообразность применения препарата Силуэт .

В случае обострения или при первых проявлениях любого из этих состояний или факторов риска женщинам рекомендуется обратиться к врачу и определить необходимость отмены препарата Силуэт .

В случае подозреваемого или подтвержденной ВТЭ или АТЕ следует прекратить применение КГК. Если начата антикоагулянтная терапия, следует обеспечить альтернативную адекватную контрацепцию через тератогенное влияние антикоагулянтов (кумарины).

Циркуляторные нарушения

Риск развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ)

Применение любых КГК повышает риск развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ) у женщин, которые их применяют, по сравнению с теми, которые их не применяют. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или

норэтистерон, ассоциируются с низким риском развития ВТЭ. В настоящее время неизвестный риск применения препарата НААДИН по сравнению с препаратами с более низким риском. Решение о применении препарата, кроме тех, которые имеют низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной. Следует убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением КГК, степень влияния имеющихся у нее факторов риска и тот факт, что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения. По некоторым данным, риск ВТЭ может возрасти при восстановлении применения КГК после перерыва в 4 недели или дольше.

У 2 из 10000 женщин, которые не применяют КГК и не являются беременными, развивается ВТЭ за период 1 год. Однако для каждой женщины риск может быть значительно выше в зависимости от имеющихся у нее факторов риска (см. Ниже).

По данным эпидемиологических исследований у женщин, применяющих низкодозовые (<50 мкг этинилэстрадиола) КГК, показано, что из 10000 женщин в 6-12 женщин разовьется ВТЭ в течение 1 года.

Предполагается, что из 10000 женщин, применяющих КГК, содержащие левоноргестрел, в около 61 разовьется ВТЭ в течение 1 года.

Ограниченные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск ВТЭ при применении КГК, содержащих диеногест, может быть подобным таковому при применении КГК, содержащих левоноргестрел.

Указанное количество случаев ВТЭ за год была меньше, чем ожидают в течение беременности или в послеродовой период.

ВТЭ может иметь летальный исход в 1-2% случаев.

Очень редко сообщали о возникновении тромбоза других кровеносных сосудов, например артерий и вен печени, почек, мезентериальных сосудах или сосудах сетчатки у женщин, применяющих КГК.

1 В среднем 5-7 случаев на 10000 женщина-лет на основе расчета относительного риска применения КГК, содержащие левоноргестрел, по сравнению с таковым у женщин, которые не получают КГК (около 2,3-3,6 случае).

Факторы риска развития ВТЭ

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, применяющих КГК, может быть значительно выше при наличии дополнительных

факторов риска, особенно множественных (см. Таблицу).

Применение препарата Силуэт противопоказано женщинам с множественными факторами риска, что может повысить риск развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.
Длительная иммобилизация, большое операционное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма. Примечание: временная иммобилизация, в том числе перелеты > 4 часа, также могут быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.	В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение препарата (в случае планового оперативного вмешательства не менее чем за 2 недели) и не возобновлять применение препарата через 2 недели после полного восстановления двигательной активности. Во избежание нежелательной беременности следует применять другие методы контрацепции. Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение препарата Силуэт не было прекращено предварительно.

Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).	В случае подозрения о наличии наследственной предрасположенности перед применением КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Другие состояния, связанные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолиз, уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Возраст	Особенно в возрасте более 35 лет.

Нет единого мнения относительно возможного влияния варикоза вен и поверхностного тромбофлебита на наступление или развитие венозного тромбоза.

Необходимо обратить внимание на повышенный риск развития тромбоэмболии в период беременности, особенно в течение 6 недель после родов (информацию о беременности и кормления грудью см. В разделе «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

Женщинам следует посоветовать в случае появления нижеуказанных симптомов немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

Симптомы ТГВ могут включать:

- односторонний отек бедра, голени и/или стопы или участки вдоль вены на ноге;
- боль или повышенная чувствительность в ноге, может ощущаться только при стоянии или ходьбе;
- ощущение жара в пораженной ноге; покраснение или изменение цвета кожи на ноге.

Симптомы ТЭЛА могут включать:

- внезапную одышку невыясненной этиологии или учащенное дыхание;
- внезапный кашель, возможно с кровью
- внезапная боль в грудной клетке;

- тяжелое головокружение или нарушение равновесия;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими или могут быть неправильно интерпретированы как более распространенные или менее тяжкие явления (например, инфекции дыхательных путей).

Другие проявления васкулярной окклюзии могут включать внезапная боль, отек и незначительное посинения конечности.

При окклюзии сосудов глаза начальной симптоматикой может быть нечеткость зрения, не сопровождается болевыми ощущениями и которая может прогрессировать до потери зрения. Иногда потеря зрения развивается почти мгновенно.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ)

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КГК ассоциируется с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или цереброваскулярных событий (например, транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальные тромбоэмболические явления могут иметь летальный исход.

Факторы риска развития АТЕ

При применении КГК риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных событий возрастает у женщин с факторами риска (см. Таблицу). Применение препарата Силуэт противопоказано, если женщины имеют один серьезный или множественные факторы риска развития АТЕ, которые могут повысить риск развития артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, его рост может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 2. Факторы риска развития АТЕ

Фактор риска	Примечание
---------------------	-------------------

Увеличение возраста	Особенно в возрасте более 35 лет
Курение	Женщинам, которые применяют КГК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой метод контрацепции.
Артериальная гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	Риск значительно повышается при увеличении массы тела. Особенно требует внимания при наличии у женщины других факторов риска.
Семейный анамнез (артериальная тромбоземболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет)	В случае подозрения о наличии наследственной предрасположенности перед применением любых контрацептивов женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Мигрень	Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (могут быть продромальные состояния перед разрывом цереброваскулярных событий) могут стать причиной немедленного прекращения применения КГК.
Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недоразвитие сердца, фибрилляция предсердий, дислипидемия, системная красная волчанка.

Симптомы АТЕ

Женщинам следует посоветовать в случае появления таких симптомов немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

Симптомы инсульта могут включать:

- внезапное онемение или слабость лица, верхней или нижней конечности, особенно одностороннее;
- внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации;
- внезапная спутанность сознания, нарушение речи или понимания;
- внезапное ухудшение зрения одного или обоих глаз
- внезапный, сильный или длительный головная боль без определенной причины;
- потеря сознания или обморок с судорогами или без них.

Преходящий характер симптомов может свидетельствовать о транзиторной ишемической атаке (ТИА).

Симптомы инфаркта миокарда могут включать:

- боль, дискомфорт, чувство тяжести, тяжесть, чувство сжатия или переполнения в грудной клетке, руке или ниже грудины;
- дискомфортное ощущение, что отдает в спину, челюсть, горло, руки, желудок,
- ощущение переполненного желудка, нарушения пищеварения или удушье;
- усиленное потоотделение, тошнота, рвота или головокружение
- чрезвычайная слабость, тревожное состояние или одышка
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.
- опухоли.

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК, однако это утверждение остается противоречивым, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывают сопутствующие факторы риска, например папилломавирусной инфекции человека.

Метаанализ на основании 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска (OR = 1,24) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. Этот повышенный риск постепенно возвращается к уровню базового риска, связанного с возрастом женщины, в течение 10 лет после окончания применения КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет возникает редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, принимающих в настоящее время или недавно применяли КОК, является незначительным по сравнению с общим количеством случаев рака молочной железы.

В редких случаях у женщин, применяющих КОК, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени, в отдельных случаях приводили к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае жалоб на сильную боль в эпигастральной области, увеличение печени или проявления признаков внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени при применении КОК.

Новообразования могут представлять угрозу жизни или приводить к летальному исходу

Другие состояния

Женщины с гипертриглицеридемией или с этим нарушением в семейном анамнезе составляют группу риска развития панкреатита при применении КОК.

Хотя сообщали о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение артериального давления является редким явлением. Однако если продолжительная клинически выраженная артериальная гипертензия возникает при применении КОК, следует отменить КОК и лечить артериальную гипертензию. Если это целесообразно, применение КОК может быть восстановлено после достижения нормализации АД терапии. Следует прекратить применение КОК, если в течение их применения при артериальной гипертензии, которая была диагностирована к приему КОК, сохраняются стабильно высокие цифры артериального давления, несмотря на адекватную антигипертензивную терапию.

Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний в период беременности и при применении КОК, но их взаимосвязь с применением КОК не является окончательно установленной: желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом, образование желчных камней, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

При острых или хронических нарушениях функции печени может возникнуть необходимость прекращения применения КОК, пока показатели функции печени не к норме. При рецидиве холестатической желтухи, впервые возникшей в период беременности или предыдущего приема половых гормонов, применение

КОК следует прекратить.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет данных относительно необходимости изменять терапевтический режим женщинам с диабетом, принимающих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола). Однако женщины, страдающие сахарным диабетом, должны тщательно обследоваться в течение применения КОК.

Случаи обострения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита также наблюдались при применении КОК.

Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщины, склонные к возникновению хлоазмы, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей или ультрафиолетового облучения во время применения КОК.

Каждая таблетка содержит 74,5 мг лактозы. При наличии редких наследственных заболеваний непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы рекомендуется учитывать это количество лактозы.

Медицинское обследование

Перед началом или возобновлением применения препарата Силуэт рекомендуется сбор полного медицинского анамнеза (включая семейный анамнез) и исключения беременности. Необходимо измерить артериальное давление и провести медицинское обследование, учитывая противопоказания (см. раздел «Противопоказания») и особенности применения (см. раздел «Особенности применения»). Следует обратить внимание женщины на информацию о венозного и артериального тромбоза, в том числе на риск, связанный с применением препарата Силуэт по сравнению с таковым при применении других КГК, симптомов ВТЭ и АТЕ, известных факторов риска и действий, которые необходимо осуществить при подозрении тромбоз.

Пациенткам рекомендуется внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться рекомендаций, содержащихся в ней. Частота и характер осмотров должны зависеть от установленных протоколов лечения и быть адаптированными к каждой отдельной женщины.

Пациентки должны быть предупреждены, что Наадин, как и другие комбинированные оральные контрацептивы, не защищает от заражения ВИЧ-инфекцией (СПИД) или любым другим заболеванием, передающимся половым

путем.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может снижаться в случае пропуска приема таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»), расстройств желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Способ применения и дозы») или сопутствующего применения других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Контроль цикла

При применении оральных контрацептивов могут наблюдаться нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых нескольких месяцев. Несмотря на это, оценку нерегулярных влагалищных кровянистых выделений можно проводить только после периода адаптации организма к препарату (обычно после 3 циклов приема таблеток).

Если нерегулярные кровянистые выделения сохраняются после периода адаптации или появляются после периода регулярных кровотечений, следует рассмотреть негормональные причины кровотечений и соответствующие диагностические мероприятия, включая обследование с целью исключения наличия опухолей и беременности. К диагностическим мероприятиям можно включить кюретаж.

У некоторых женщин может не наступить менструальноподобное кровотечение во время перерыва в приеме препарата. В случае принятия КОК в соответствии с указаниями в разделе «Способ применения и дозы», беременность маловероятна. Однако, если применение контрацептива было нерегулярным или если менструальноподобное кровотечение отсутствуют течение двух циклов, перед продолжением применения КОК необходимо исключить беременность.

Повышение активности АлАТ (АЛТ)

В ходе исследований с участием пациенток, получавших лечение по отношению к инфекции вируса гепатита С омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром с рибавирином или без него, отмечали повышение активности трансаминаз (АЛТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВМН) значительно чаще в женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, например КГК (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Это лекарственное средство содержит 47,66 мг лактозы в одной таблетке. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазой недостаточностью или нарушениями всасывания глюкозы-галактозы не должны применять этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований влияния на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили. У женщин, применяющих КПК, не наблюдается влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Препарат противопоказан для применения в период беременности.

В случае наступления беременности во время применения препарата Силуэт® прием этого лекарственного средства следует немедленно прекратить. Результаты экстенсивных эпидемиологических исследований не указывают на повышение риска появления врожденных пороков у детей, матери которых применяли КПК до беременности, так же, как и на существование тератогенного действия при непреднамеренном применении КПК в период беременности.

Исследования на животных показали наличие побочных эффектов во время беременности и лактации. На основе данных исследований на животных нельзя исключать побочные эффекты вследствие гормонального влияния действующих веществ. Однако общий опыт применения КПК во время беременности не свидетельствует о существующем нежелательном воздействии у людей.

При восстановлении применения препарата Силуэт® следует учитывать повышение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Период кормления грудью. КПК могут влиять на кормление грудью, поскольку под их влиянием может уменьшаться количество грудного молока, а также изменяться его состав. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболиты могут проникать в грудное молоко во время применения КПК. Эти количества могут повлиять на ребенка. Несмотря на это, препарат Силуэт® не рекомендуется применять до полного окончания периода кормления грудью.

Способ применения и дозы

Способ применения.

Для перорального применения.

Дозировки.

Как принимать препарат Силуэт®

Таблетки необходимо принимать каждый день примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости, в последовательности, указанной на блистерной упаковке. Необходимо принимать по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня подряд. Прием первой таблетки из каждой следующей упаковки должен начинаться после 7-дневного перерыва, в течение которой обычно наступает кровотечение отмены, которая, как правило, начинается через 2-3 дня после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Как начать лечение препаратом Силуэт®

Если гормональные контрацептивы в предыдущий период (прошлый месяц) не применялись. Прием таблеток следует начинать в первый день менструального кровотечения.

Переход с другого перорального контрацептива (КПК).

Желательно начать прием таблеток Силуэт® на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего КПК, но не позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или после приема таблеток плацебо предыдущего КПК.

Переход с вагинального кольца или трансдермального пластыря.

Желательно начать применение препарата в день удаления вагинального кольца или трансдермального пластыря, но не позднее дня, когда необходимо последующее применение этих препаратов.

Переход с метода, который базируется на применении только прогестагена («мини-пили», инъекции, импланты) или внутриматочной системы с прогестагеном.

Можно начать прием препарата Силуэт® в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае имплантата или внутриматочной системы - в день их удаления, в случае инъекции - вместо следующей инъекции). Однако во всех случаях рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата.

После аборта в I триместре беременности.

Прием препарата следует начать немедленно в тот же день после операции. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

После родов или после аборта во II триместре беременности.

Рекомендуется начать прием препарата Силуэт® с 21-28 дня после родов или аборта во II триместре беременности. При более позднем начале приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если половой акт уже состоялся, то перед началом применения КПК необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

По кормлению грудью см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

Пропуск приема.

Если опоздание в приеме таблетки не превышает 12 часов, противозачаточное действие препарата не снижается. Пропущенную таблетку надо принять сразу, как только это выяснилось. Следующую таблетку из этой упаковки следует принимать в обычное время.

Если опоздание с приемом таблетки превышает 12 часов, контрацепции может снизиться. В таком случае необходимо руководствоваться двумя основными правилами:

Перерыв в приеме таблеток никогда не может составлять более 7 дней.

Адекватное угнетение системы гипоталамус-гипофиз-яичники непрерывным приемом таблеток в течение 7 дней.

В соответствии с этим в повседневной жизни следует руководствоваться нижеприведенными рекомендациями:

1-я неделя

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжить принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например презерватив. В случае если в предыдущие 7 дней состоялся половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше приемов таблеток пропущено и чем ближе к 7-дневного перерыва в приеме препарата,

тем выше риск наступления беременности.

2-я неделя

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. При условии правильного приема таблеток в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости применения дополнительных противозачаточных средств. Однако при пропуске более одной таблетки рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней.

3-я неделя

Риск снижения надежности возрастает при приближении семидневного интервала в приеме таблеток. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из нижеследующих вариантов, то не возникнет необходимости в применении дополнительных контрацептивных средств при условии правильного приема таблеток в течение 7 дней до пропуска. В противном случае рекомендуется придерживаться первого из следующих вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно

После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. Прием таблеток из новой упаковки следует начать сразу же после окончания предыдущей, то есть не должно быть перерыва в приеме таблеток. Маловероятно, что начнется кровотечение отмены до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя могут наблюдаться мажущие кровянистые выделения или прорывное кровотечение.

Можно также посоветовать прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В таком случае перерыв в приеме препарата должен составлять до 7 дней, включая дни пропуска таблеток; прием таблеток следует начать со следующей упаковки.

Если после пропуска приема таблеток отсутствует ожидаемая кровотечение отмены во время перерыва в приеме препарата, следует рассмотреть вероятность беременности.

Рекомендации в случае нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

В случае тяжелых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта возможно неполное всасывание препарата в таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции.

Если в течение 3-4 часов после приема таблетки возникла рвота, необходимо как можно быстрее принять новую таблетку. Если прошло больше 12 часов, необходимо соблюдать правила приема препарата, указанных в разделе «Способ применения и дозы», подпункт «Пропуск приема таблетки». Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема препарата, ей необходимо принять дополнительную таблетку (и) из другой блистерной упаковки.

Как отсрочить наступление кровотечения отмены.

Чтобы задержать кровотечение отмены, следует продолжать принимать таблетки Силуэт® с новой упаковки и не делать перерыва в приеме препарата. При желании срок приема можно продолжить вплоть до окончания таблеток из второй упаковки. При этом могут наблюдаться прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Обычный прием препарата Силуэт® восстанавливают после привычной 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

Чтобы сместить время наступления менструации на другой день недели, чем тот, что предусмотрено текущей схемой приема, рекомендуется сократить перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько желательно. Следует отметить, что чем короче будет перерыв, тем чаще наблюдается отсутствие менструальноподобного кровотечения и больший риск прорывного кровотечения или мажущих кровянистых выделений в течение приема таблеток из второй упаковки (как в случае задержки наступления кровотечения отмены).

Дополнительная информация по особым группам пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не применять. Препарат Силуэт® не показан после наступления менопаузы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Силуэт® противопоказан женщинам с заболеваниями печени тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Силуэт® специально не изучали с участием пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не свидетельствуют о необходимости изменения способа применения этой группе пациенток.

Дети

Препарат показан для применения только после наступления менструаций.

Передозировка

Препарат показан для применения только после наступления менструаций. Гострая токсичность этинилэстрадиола и диеногеста при пероральном применении очень низкая. Если, например, ребенок примет несколько таблеток препарата Силуэт одновременно, маловероятно появление симптомов интоксикации. Симптомы, которые могут наблюдаться в этом случае, включают тошноту, рвоту и незначительное влагалищное кровотечение у молодых девушек. Специфическое лечение, как правило, не требуется. В случае необходимости может быть проведена симптоматическая терапия.

Побочные реакции

Частота побочных реакций суммированная в таблице. В каждой колонке побочные реакции указаны в порядке уменьшения проявлений. Частота определяется как часто (от $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и единичные (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Другие побочные реакции, частоту которых можно оценить, указанные в колонке «Частота неизвестна».

Таблица 3. Частота побочных реакций, о которых сообщали для действующих веществ препарата Силуэт

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Единичные
инфекционные процессы и инвазии		вагинит/вульво-вагинит, вагинальный кандидоз или другие грибковые вульвовагинальные инфекции	сальпингоофорит, инфекции мочевыводящих путей, цистит, мастит, цервицит, грибковые инфекции, кандидоз, герпес ротовой полости, грипп, бронхит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные заболевания

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Единичные
Доброкачественные, злокачественные и новообразования невыясненной природы (включая костями и полипами)			лейомиома матки, липомы молочной железы
Со стороны системы крови и лимфатической системы			анемия
Со стороны иммунной системы			гиперчувствительность
Со стороны эндокринной системы			вирильный синдром
Метаболические нарушения и нарушения питания		повышение аппетита	анорексия
психические расстройства		подавленное настроение	депрессия, ментальные расстройства, бессонница, расстройства сна, агрессия
Со стороны нервной системы	головная боль	головокружение, мигрень	ишемический инсульт, нарушение мозгового кровообращения, дистония

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Единичные
Со стороны органов зрения			сухость слизистой оболочки глаза, раздражение глаз, осцилопия, нарушения
Со стороны органов слуха			внезапная потеря слуха, ушах, вертиго, нарушения
Со стороны сердца			Кардиоваскулярные нарушения тахикардия ²
Со стороны сосудов		Гипертензия, гипотензия	ВТЭ, АТЕ, ТЭЛА, тромбоцитоз, диастолическая гипертензия, циркуляторные ортостатические нарушения, приливы, варикозное расширение вен, нарушения со стороны вегетативной нервной системы, болезненность по ходу вен
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения			астма, гипервентиляция
Со стороны желудочно-кишечного тракта		боль в брюшной полости З, тошнота, рвота, диарея	гастрит, энтерит, диспепсия

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Единичные
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		акне, алопеция, сыпь ⁴ , зуд ⁵	дерматит аллергический дерматит атопический/нейродермит экзема, псориаз, гипергидроз хлоазма, нарушения пигментации/гиперпигментации себорея, перхоть, гирсутизм заболевания кожи, кожные реакции, целлюлит («апельсиновая корка»), паукообразные невусы
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани			боль в спине, дискомфорт в мышцах и костях, миалгия в конечностях
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	болезненность молочных желез 6	аномальные кровотечения 7, межменструальные кровотечения 8, увеличение молочных желез 9, отек молочных желез, дисменорея, генитальные/вагинальные выделения, киста яичника, тазовая боль	дисплазия шейки матки, придатков матки, болезни придатков матки, киста молочной железы, фиброкистозная мастопатия, диспареуния, галакторея, менструальные нарушения
Общие расстройства		повышенная утомляемость ¹⁰	боль в грудной клетке, периферические набряки, гриппоподобный стан, запоры, гиперрефлексия, дративливість

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Единичные
данные обследований		увеличение массы тела	повышение уровня триглицеридов в крови, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, изменения массы тела
Врожденные, семейные и генетические нарушения			проявления бессимптомной полимастия

² включая увеличение частоты сердечных сокращений

³ включая боль в верхней и нижней части живота, дискомфорт в брюшной полости/вздутие

⁴ включая макулярную сыпь

⁵ включая генерализованный зуд

⁶ включая чувство дискомфорта и напряженности молочных желез

⁷ включая меноррагию, гипоменорею, олигоменорею и аменорею

⁸ в том числе вагинальные кровотечения и метроррагии

⁹ включая нагрубание и набухание молочных желез

¹⁰ в том числе слабость и недомогание

Наиболее подходящий срок MedDRA использовано для описания каждой побочной реакции.

Синонимы или связанные состояния не приведены, но должны быть приняты во внимание.

Описание отдельных побочных реакций

Следующие серьезные побочные реакции наблюдались у женщин, принимавшие КОК (также см. раздел «Особые указания»).

Опухоли

- Частота диагностирования рака молочной железы несколько повышается среди женщин, принимающих оральные контрацептивы. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет возникает редко, частота незначительна относительно общего риска рака молочной железы. Связь с применением КОК неизвестен.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).
- Рак шейки матки.

Другие состояния

- Гипертриглицеридемия (повышенный риск панкреатита при применении КОК).
- Артериальная гипертензия.
- Развитие или обострение заболеваний, связь которых с приемом КОК не выяснен окончательно: желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом; образования желчных камней; порфирия; системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром хорея Сиденгама; герпес беременных потеря слуха, связанная с отосклерозом.
- У женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.
- Нарушения функции печени.
- Изменения толерантности к глюкозе или влияние на резистентность к инсулину.
- Болезнь Крона, язвенный колит.
- Хлоазма.

Взаимодействия

Прорывные кровотечения и/или снижение контрацептивного действия могут возникнуть в результате взаимодействия других лекарственных средств (индукторов ферментов) с оральными контрацептивами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период постмаркетингового наблюдения очень важны. Это дает возможность осуществлять контроль соотношения польза/риск для лекарственных средств. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях .

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Это лекарственное средство не требует специальных температурных условий хранения. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 21 таблетке в блистере, по 3 блистера вместе с картонным футляром для хранения блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).