

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Силует®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-001145

Торговое наименование: Силует® (Siluette®)

Международное непатентованное или группировочное наименование: диеногест + этинилэстрадиол (dienogest + ethinylestradiol)

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Действующие вещества: диеногест 2,000 мг, этинилэстрадиол 0,030 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромеллоза-2910, тальк, полиакрилин калия, магния стеарат.

Оболочка: опадрай II белый*.

Состав опадрая II белого: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк.

*код: 85F18422

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета с гравировкой "G53" на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген+гестаген).

Код АТХ: G03AA16

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Силует® – низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект препарата Силует® осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, к наиболее важным из которых относятся подавление

овуляции и повышение вязкости секрета шейки матки, в результате чего она становится непроницаемой для сперматозоидов.

При правильном применении препарата индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, принимающих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске приема или неправильном применении препарата индекс Перля может возрасть.

Антиандрогенный эффект комбинации этинилэстрадиола (ЭЭ) и диеногеста (ДНГ) основывается на снижении концентрации андрогенов в плазме крови.

Прием комбинации ЭЭ с ДНГ приводил к нивелированию симптомов акне легкой и средней степени тяжести и имел положительный результат у пациенток с себореей, что подтверждено результатами ряда клинических исследований.

ДНГ является производным норэтистерона, который имеет более низкое сродство к прогестероновым рецепторам *in vitro* (в 10-30 раз) в сравнении с другими синтетическими прогестеронами. ДНГ не имеет существенных андрогенных, минералокортикоидных или глюкокортикоидных эффектов *in vivo*.

При изолированном применении ДНГ ингибирует овуляцию в дозе 1 мг/день.

Кроме того, ДНГ улучшает липидный профиль крови (повышает концентрацию липопротеидов высокой плотности).

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КОК), цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о снижении риска развития рака эндометрия и рака яичников при приеме КОК.

Фармакокинетика

Этинилэстрадиол

Всасывание

ЭЭ после приема внутрь быстро и полностью всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация в плазме (67 пг/мл) достигается через 1,5-4 часа. При первичном прохождении через печень значительная часть ЭЭ метаболизируется. Абсолютная биодоступность составляет примерно 44 %.

Распределение

ЭЭ практически полностью (около 98 %), хотя неспецифически, связывается с альбумином. ЭЭ повышает концентрацию в плазме глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Кажущийся объем распределения составляет 2,8-8,6 л/кг.

Метаболизм

ЭЭ подвергается пресистемной конъюгации в слизистой оболочке кишечника и в печени. Основной путь метаболизма ЭЭ – ароматическое гидроксирование, но его метаболизм также приводит к образованию большого числа гидроксированных и метилированных метаболитов, которые представлены в виде глюкуронидов, сульфатов и в свободной форме. Клиренс плазмы крови составляет примерно 2,3-7 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации ЭЭ в плазме крови носит двухфазный характер; первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая – 10-20 часов. В неизменном виде из организма не выводится. Метаболиты ЭЭ выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6 с периодом полувыведения около 24 ч.

Равновесная концентрация

Равновесная концентрация достигается на протяжении второй половины цикла, когда концентрация ЭЭ в сыворотке крови увеличивается примерно в 2 раза.

Диеногест

Всасывание

После приема внутрь быстро и полностью всасывается в кишечнике. Максимальная концентрация в плазме крови (51 нг/мл) достигается через 2,5 часа. Абсолютная биодоступность при одновременном приеме с ЭЭ составляет 96 %.

Распределение

ДНГ связывается с альбумином плазмы крови и не связывается с ГСПГ и кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Фракция свободного ДНГ в плазме крови составляет около 10 %, в то время как 90 % – неспецифически связано с альбумином. Кажущийся объем распределения составляет 37-45 л.

Метаболизм

ДНГ в основном метаболизируется путем гидроксирования; альтернативным путем является глюкуронизация. Метаболиты неактивны и быстро выводятся из плазмы крови, поэтому в значимых количествах обнаружить метаболиты в плазме крови не удастся, но это не относится к неизменному ДНГ. Общий клиренс после приема однократной дозы составляет 3,6 л/ч.

Выведение

Период полувыведения ДНГ из плазмы крови составляет около 9 часов. Незначительное количество ДНГ в неизменном виде выводится почками. Метаболиты ДНГ выводятся почками и через кишечник в соотношении 3:1, период полувыведения – 14,4 часов.

Равновесная концентрация

Концентрация ГСПГ в плазме крови не влияет на фармакокинетику ДНГ. В результате ежедневного приема препарата концентрация ДНГ в плазме крови увеличивается примерно в 1,5 раза, достигая равновесного состояния после примерно 4-дневного приема.

Показания к применению

- Пероральная контрацепция.

Противопоказания

Препарат Силует® противопоказан при наличии любого из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне его приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения.
- Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза (см. раздел «Особые указания»).
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе.
- Планируемое хирургическое вмешательство (как минимум за 4 недели до него) и период иммобилизации, например, после травмы (в т.ч. после наложения гипсовых повязок) и в течение не менее 2 недель после восстановления полной двигательной активности.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.

- Неконтролируемая или тяжелая артериальная гипертензия (см. раздел «Особые указания»).
- Тяжелая дислипотеинемия.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб).
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Период грудного вскармливания.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Силует®.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; ожирение; дислипотеинемия; контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; заболевания клапанов сердца; наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников).
- Другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; флебит поверхностных вен.
- Наследственный ангионевротический отек.
- Гипертриглицеридемия.
- Заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям (см. раздел

«Противопоказания»).

- Заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестаазом, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама).
- Послеродовый период.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Силует® противопоказан во время беременности.

Если беременность выявляется во время приема препарата Силует®, препарат следует сразу же отменить. Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, или тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Период грудного вскармливания

Прием препарата может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому применение препарата Силует® противопоказано до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов могут проникать в грудное молоко и оказывать влияние на здоровье ребенка.

Способ применения и дозы

Как принимать препарат Силует®

Упаковка препарата Силует® содержит 21 таблетку. Каждая таблетка в упаковке маркируется днем недели, в который она должна быть принята. Таблетки следует принимать внутрь, ежедневно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Прием препарата следует начинать с первой таблетки и продолжать по направлению стрелки, пока все таблетки (21 табл.) не будут приняты. В течение следующих 7 дней не принимают препарат. Кровотечение «отмены» должно начаться в течение этих 7 дней. Обычно оно начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может еще не завершиться до начала приема таблеток из следующей упаковки. После 7-дневного перерыва начинают прием таблеток из следующей упаковки, даже если кровотечение еще не прекратилось. Это означает, что начинать прием таблеток из новой упаковки необходимо в один и тот же день недели и что

каждый месяц кровотечение «отмены» будет наступать примерно в один и тот же день каждого месяца.

Прием таблеток из первой упаковки препарата Силует®

- *Если гормональные контрацептивные средства не принимались в предыдущем месяце*
Прием препарата Силует® начинается в первый день менструального цикла, то есть в первый день менструального кровотечения. Необходимо принять таблетку, которая промаркирована соответствующим днем недели. Затем следует принимать таблетки по порядку. Допускается начать прием препарата на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив).
- *При переходе с комбинированных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или трансдермального контрацептивного пластыря)*

Предпочтительно начать прием препарата Силует® на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием препарата Силует® следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

- *При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат), или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена*

Перейти с «мини-пили» на препарат Силует® можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день их удаления, с инъекционной формы – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех этих случаях в течение первых 7 дней приема препарата необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

- *После аборта (в том числе самопроизвольного) в первом триместре беременности*

Начать прием препарата можно немедленно. При соблюдении этого условия дополнительных мер контрацепции не требуется.

- *После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта (в том числе самопроизвольного) во втором триместре беременности*

Прием препарата рекомендуется начать на 21-28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта во втором триместре беременности. Если прием препарата начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Если половой контакт имел место до начала приема препарата Силует[®], необходимо исключить беременность.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Нужно принять пропущенную таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме препарата составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. При этом необходимо помнить:

- Прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней.
- 7 дней непрерывного приема препарата требуется для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Соответственно, если опоздание в приеме препарата составило более 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки больше 36 часов), в зависимости от недели, когда пропущена таблетка, необходимо:

- *Первая неделя приема препарата*

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки необходимо принять в обычное время. В течение следующих 7 дней дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском препарата, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе они к перерыву в приеме препарата, тем выше вероятность беременности.

- *Вторая неделя приема препарата*

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующие таблетки необходимо принять в обычное время.

При условии соблюдения режима приема препарата в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных мер контрацепции. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо

дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение последующих 7 дней.

- *Третья неделя приема препарата*

Риск снижения контрацептивной надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме препарата. В этом случае необходимо придерживаться следующих алгоритмов:

- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные методы контрацепции. При приеме пропущенных таблеток руководствуйтесь пунктами 1 или 2.

- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, препарат принимался неправильно, то в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив), и в этом случае следует руководствоваться пунктом 1 для приема пропущенных таблеток.

1. Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из следующей упаковки следует начать сразу же без обычного 7-дневного перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончатся таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема препарата.

2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней (включая день пропуска таблетки), после чего начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время перерыва в приеме кровотечение «отмены» не наступило, необходимо удостовериться в отсутствии беременности.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание может быть неполным, поэтому следует использовать дополнительные методы контрацепции. Если в течение 3-4 часов после приема таблетки отмечается рвота или диарея, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало кровотечения «отмены» на другой день недели, дополнительную таблетку следует принять из другой упаковки.

Прекращение приема препарата Силует®

Прием препарата Силует® можно прекратить в любое время после окончания таблеток в упаковке. Если беременность не планируется, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, рекомендуется прекратить прием препарата и подождать естественного менструального кровотечения.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить прием таблеток из новой упаковки препарата Силует® сразу после того, как будут приняты все таблетки из предыдущей упаковки, без перерыва в приеме. Таблетки из новой упаковки можно принимать так долго, как это необходимо, в том числе до тех пор, пока таблетки в упаковке не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» кровотечения. Возобновить прием препарата Силует® из следующей упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, следует сократить (но не удлинять) ближайший 7-дневный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько женщина хочет. Например, если цикл обычно начинается в пятницу, а в будущем женщина хочет, чтобы он начинался во вторник (3 днями ранее), прием таблеток из следующей упаковки нужно начать на 3 дня раньше, чем обычно. Чем короче интервал, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит и во время приема таблеток из второй упаковки будут наблюдаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

Применение у отдельных групп пациенток

Дети и подростки

Препарат Силует® показан только после наступления менархе.

Пожилые пациентки

Препарат Силует® не применяется после наступления менопаузы.

При нарушениях функции печени

Препарат Силует® противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму. См. также раздел «Противопоказания».

При нарушениях функции почек

Препарат Силует® специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не предполагают изменения лечения у таких пациенток.

Побочное действие

Применение любых комбинированных пероральных контрацептивов связано с повышенным риском возникновения артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболии (например, венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, инфаркт миокарда). Риск повышается при курении, наличии артериальной гипертензии, нарушении свертываемости крови, ожирении, варикозном расширении вен, тромбофлебите и тромбозе.

При приёме КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Данные о частоте возникновения побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований комбинации этинилэстрадиола и диеногеста, приведены в таблице ниже. В пределах каждой частотной группы побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести.

Нежелательные побочные реакции представлены в соответствии с частотой возникновения: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). Для дополнительных побочных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений, и для которых оценку частоты провести не представляется возможным, указано «частота неизвестна».

Класс системы органов	Часто $\geq 1/100 - < 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000 - < 1/100$	Редко $\geq 1/10000 - < 1/1000$	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания		Вагинит/ вульвовагинит Вагинальный кандидоз или другие грибковые вульвовагинальные инфекции	Сальпингоофорит (аднексит) Инфекции мочевыводящих путей Цистит Мастит Цервицит Грибковые инфекции Кандидоз	

Класс системы органов	Часто ≥ 1/100 – < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100	Редко ≥ 1/10000 – < 1/1000	Частота неизвестна
			Герпетическое поражение полости рта Грипп Бронхит Синусит Инфекции верхних дыхательных путей Вирусная инфекция	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Миома матки Липома молочной железы	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции	
Нарушения со стороны эндокринной системы			Вирилизм	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Увеличение аппетита	Анорексия	
Нарушения психики		Снижение настроения	Депрессия Психические нарушения	Изменения настроения Снижение

Класс системы органов	Часто ≥ 1/100 – < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100	Редко ≥ 1/10000 – < 1/1000	Частота неизвестна
			Бессонница Нарушения сна Агрессия	либидо Повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Мигрень	Ишемический инсульт Цереброваскулярные расстройства Дистония	
Нарушения со стороны органа зрения			Сухость слизистой оболочки глаз Раздражение слизистой оболочки глаз Осциллопия Нарушения зрения	Непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Внезапная потеря слуха Шум в ушах Головокружение Нарушение слуха	
Нарушения со стороны сердца			Сердечно-сосудистые расстройства Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов		Повышение артериального давления Снижение	Венозные и артериальные тромбоэмболические	

Класс системы органов	Часто ≥ 1/100 – < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100	Редко ≥ 1/10000 – < 1/1000	Частота неизвестна
		артериального давления	осложнения* Тромбофлебит Диастолическая гипертензия Ортостатическая циркуляторная дистония «Приливы» Варикозное расширение вен Патология вен Боль в области вен	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Бронхиальная астма Гипервентиляция	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, включая боли в верхних и нижних отделах живота, дискомфорт / вздутие Тошнота Рвота Диарея	Гастрит Энтерит Диспепсия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне Алопеция Сыпь, включая макулярную сыпь Зуд, включая	Аллергический дерматит Атопический дерматит/нейродермит	Крапивница Узловатая эритема Многоформная эритема

Класс системы органов	Часто ≥ 1/100 – < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100	Редко ≥ 1/10000 – < 1/1000	Частота неизвестна
		генерализованный зуд	Экзема Псориаз Гипергидроз Хлоазма Нарушение пигментации / гиперпигментация Себорея Перхоть Гирсутизм Патология кожи Кожные реакции «Апельсиновая корка» Сосудистые звездочки	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Боли в спине Дискомфорт в области мышц и скелета Миалгия Боли в конечностях	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Боль в молочной железе Ощущение дискомфорта, нагрубание молочных желез	Изменения объема, продолжительности и интервала менструально-подобных кровотечений,	Дисплазия шейки матки Кисты придатков матки Боль в области придатков матки Кисты молочных	Выделения из молочных желез

Класс системы органов	Часто ≥ 1/100 – < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100	Редко ≥ 1/10000 – < 1/1000	Частота неизвестна
		<p>включая:</p> <p>обильные менструально-подобные кровянистые выделения/ кровотечения, скудные или редкие менструально-подобные кровотечения, отсутствие менструально-подобных кровотечений, ациклические кровянистые выделения/ кровотечения</p> <p>Увеличение размеров молочных желез</p> <p>Набухание и распирание молочных желез</p> <p>Отек молочной железы</p> <p>Болезненные менструально-подобные</p>	<p>желез</p> <p>Фиброзно-кистозная мастопатия</p> <p>Диспареуния</p> <p>Галакторея</p> <p>Нарушения менструального цикла</p>	

Класс системы органов	Часто ≥ 1/100 – < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100	Редко ≥ 1/10000 – < 1/1000	Частота неизвестна
		кровавистые выделения/ кровотечения Выделения из половых путей/ выделения из влагалища Кисты яичника Боли в области малого таза		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Утомляемость Астения Плохое самочувствие	Боль в груди Периферические отеки Гриппоподобные явления Воспаление Повышенная температура Раздражительность	Задержка жидкости
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		Изменения массы тела (увеличение, снижение и колебания массы тела)	Увеличение концентрации триглицеридов в крови Гиперхолестеринемия	
Врожденные, наследственные и генетические нарушения			Обнаружение дополнительной молочной железы/	

Класс системы органов	Часто $\geq 1/100 - < 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000 - < 1/100$	Редко $\geq 1/10000 - < 1/1000$	Частота неизвестна
			полимастия	

* Расчетная частота по данным эпидемиологических исследований, охватывавших группу КОК.

Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и тромбоэмболия /окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт / инфаркт миокарда / церебральный инфаркт и инсульт не классифицированный как геморрагический.

Ниже перечислены побочные реакции с очень низкой частотой возникновения или с отсроченным развитием симптомов, которые считаются связанными с группой КОК (см. также разделы «Противопоказания», «Особые указания»):

Опухоли

- У женщин, применяющих КОК, очень незначительно повышена частота выявления рака молочной железы. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин, применяющих КОК, незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинно-следственная связь с применением КОК неизвестна.

- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Прочие состояния

- Женщины с гипертриглицеридемией (повышенный риск панкреатита при применении КОК).

- Повышение артериального давления.

- Наступление или ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестаазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.

- Нарушения функции печени.

- Нарушения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулино-

резистентность.

- Болезнь Крона, язвенный колит.
- Хлоазма.

Взаимодействие

Вследствие взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами могут возникать «прорывные» кровотечения и/или снижение контрацептивного эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения, метроррагия (чаще у молодых женщин).

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на препарат Силует®

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или к снижению контрацептивного эффекта.

Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к препарату Силует®, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени продолжается после окончания таблеток в упаковке препарата Силует®, следует начать прием таблеток из новой упаковки препарата Силует® без перерыва.

- Вещества, увеличивающие клиренс препарата Силует® (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов):

фенитоин, барбитураты, бозентан, примидон, карбамазепин, рифампицин и средства для лечения ВИЧ-инфекции (ритонавир, невирапин и эфавиренз) и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.

- Вещества с различным влиянием на клиренс препарата Силует®

При совместном применении с препаратом Силует® многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. Для выявления возможных взаимодействий и связанных с этим рекомендаций следует свериться с информацией по совместному применению со средствами для лечения ВИЧ/гепатита С. В случае малейшего сомнения женщинам, получающим лечение ингибиторами протеазы ВИЧ или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

- Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Диеногест является субстратом цитохрома P450 CYP3A4.

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестина, или их обоих.

Было показано, что эторикокиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно.

Влияние препарата Силует® на другие лекарственные препараты

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях назначение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как концентрации субстратов CYP1A2 в плазме крови могут возрастать слабо (например,

теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

Особые указания

Если какие-либо из состояний, заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Силует® в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

- *Заболевания сердечно-сосудистой системы*

Имеются эпидемиологические данные о повышении частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт) при приеме КОК.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления применения одного и того же или другого КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациенток показывают, что повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск ВТЭ у женщин, принимающих низкодозированные КОК (< 0,05 мг этинилэстрадиола), в два-три раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ во время беременности и родов.

ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии, может произойти при применении любых КОК.

Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки.

Симптомы тромбоза глубоких вен: односторонний отек нижней конечности или отек вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в

вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекции дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. К симптомам инсульта относят: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распираания в груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, левую верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Артериальная тромбоэмболия может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием препарата Силует® противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества выкуриваемых сигарет в день, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м²);
- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Силует®;
- длительной иммобилизации, обширного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих случаях прием препарата Силует® необходимо прекратить (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) может также являться фактором риска развития венозной тромбоэмболии, особенно при наличии других факторов риска;
- дислипотеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

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

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Силует® (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленной отмены препарата.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относится следующее: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит

антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоземболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных КОК (< 0,05 мг этинилэстрадиола).

- *Опухоли*

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях - злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случае появления сильных болей в животе, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

- *Другие состояния*

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Несмотря на то, что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое клинически значимое повышение АД, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорей Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи ухудшения течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться в норму. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости в коррекции дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола), как правило, не возникает. Тем не менее, пациентки с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата Силует® должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на

наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Лабораторные тесты

Прием препарата Силует® может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме крови, показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Силует® может быть снижена в следующих случаях: при пропуске приема таблеток, желудочно-кишечных расстройствах или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приема препарата Силует® могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения

У некоторых женщин во время перерыва в приеме препарата может не развиваться кровотечение «отмены». Если препарат Силует® принимался согласно рекомендациям, то маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого препарат применялся нерегулярно или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», приём препарата не может быть продолжен до тех пор, пока беременность не будет исключена.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Силует® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное медицинское (включая измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование, включая обследование молочных желез и цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность.

При возобновлении приема препарата Силует® объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Необходимо иметь в виду, что препарат Силует® не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путём.

Состояния, требующие консультации врача:

- Какие-либо изменения в состоянии здоровья, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах «Противопоказания» и «С осторожностью»;
- Локальное уплотнение в молочной железе;
- Одновременный прием других лекарственных препаратов (см. также «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Если ожидается длительная иммобилизация (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за четыре недели до предполагаемой операции);
- Необычно сильное кровотечение из влагалища;
- Пропущен прием препарата в первую неделю приёма упаковки и имел место половой контакт за семь или менее дней до этого;
- Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать приём препарата из следующей упаковки до консультации с врачом).

Следует прекратить приём препарата и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза, инфаркта миокарда или инсульта: необычный кашель; необычно сильная боль за грудиной, отдающая в левую руку; неожиданно возникшая одышка; необычная, сильная и длительная головная боль или приступ мигрени; частичная или полная потеря зрения или двоение в глазах; нечленораздельная речь; внезапные изменения слуха, обоняния или вкуса; головокружение или обморок; слабость или потеря чувствительности в любой части тела; сильная боль в животе; сильная боль в нижней конечности или внезапно возникший отёк любой из нижних конечностей.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Силует® не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2 мг + 0,03 мг.

По 21 таблетке в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ – алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению. В картонную пачку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Тел.: (495) 363-39-50, Факс: (495) 363-39-49