

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
СИЛУЕТ®
(SILUETTE®)

Склад:

діючі речовини: дієногест, етинілестрадіол;

1 таблетка містить 2 мг дієногесту, 0,03 мг етинілестрадіолу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза (тип 2910), тальк, калію полакрилін, магнію стеарат;

оболонка: опадри П 85F18422 білий (спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестогени та естрогени в комбінації. Код АТС G0F A15.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не повинні застосовуватися при наявності одного з нижчезазначених станів або захворювань. У разі, якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити.

- наявність або вказівка в анамнезі на венозні тромбоемболічні захворювання (наприклад тромбоз глибоких вен, легенева емболія);
- наявність або вказівка в анамнезі на артеріальні тромбоемболічні захворювання (інфаркт міокарда), продромальний симптом тромбозу (наприклад транзиторна ішемічна атака, стенокардія) або цереброваскулярний розлад;
- наявність тяжких або множинних факторів ризику щодо венозного або артеріального тромбозу: цукровий діабет з ураженням судин, тяжка артеріальна гіпертензія, тяжка дисліпопротеїнемія;
- спадкова або придбана схильність до венозних або артеріальних тромбозів, наприклад резистентність до аргонеплазмової коагуляції (АПК), недостатність антитромбіну-III, недостатність протеїну С, недостатність протеїну S, гіпергомоцистеїнемія і антифосфоліпідні антитіла (антитіла до кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт);
- куріння;
- панкреатит нині або в анамнезі, якщо він пов'язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією;
- наявність або вказівка в анамнезі на тяжкі захворювання печінки, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень;
- наявність або вказівка в анамнезі на пухлини печінки (доброякісні або злоякісні);
- відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів;
- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології;
- відома вагітність або підозра на вагітність;
- мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки необхідно приймати щодня приблизно в один і той же час, за необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини, в послідовності, зазначеній на блістерній упаковці. Необхідно приймати по 1 таблетці на добу протягом 21 дня поспіль. Прийом першої таблетки із кожної наступної упаковки повинен починатися після 7-денної перерви, протягом якої зазвичай настає менструальноподібна кровотеча, що

починається через 2-3 дні після прийому останньої таблетки і може не закінчитися до початку прийому таблеток із наступної упаковки.

Якщо гормональні контрацептиви в попередній період (минулий місяць) не застосовувалися Прийом таблеток слід починати в перший день менструальної кровотечі.

Перехід з іншого комбінованого гормонального контрацептиву. Бажано, щоб жінка почала прийом таблеток *Силует*[®] на наступний день після прийому останньої активної таблетки попереднього КПК або на наступний день після останнього активного дня попереднього КПК.

Перехід з методу, який базується на застосуванні лише прогестагену ("міні-пілі", ін'єкції, імпланти). Жінка може розпочати прийом препарату *Силует*[®] в будь-який день після припинення прийому «міні-пілі» (у разі імпланту або внутрішньоматкової системи) в день їх видалення, у випадку ін'єкції замість наступної ін'єкції).

Після абортів у I триместрі вагітності. Прийом препарату слід розпочати негайно в той же день після операції. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Після пологів або після абортів у II триместрі вагітності. Жінкам необхідно рекомендувати розпочати прийом препарату *Силует*[®] з 21-28 дня після пологів або абортів у II триместрі вагітності. Якщо жінка починає прийом таблеток пізніше, слід рекомендувати додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів застосування таблеток. Однак, якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком використання КПК слід виключити вагітність або жінці слід дочекатися першої менструації. У випадку годування груддю див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю».

Пропуск прийому таблетки. Якщо запізнення в прийомі таблетки не перевищує 12 годин, протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки слід приймати у звичайний час. Якщо запізнення з прийомом таблетки перевищує 12 годин, контрацептивний захист може знизитися. В такому випадку необхідно керуватися двома основними правилами:

1. Перерва у прийомі таблеток ніколи не може становити більше 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийомом таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього в повсякденному житті слід керуватися такими рекомендаціями:

1-й тиждень

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі, якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше прийомів таблеток пропущено і чим ближче пропуск до 7-денної перерви у прийомі препарату, тим вищий ризик вагітності.

2-й тиждень

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. За умови, що жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

3-й тиждень

Вірогідність зниження контрацептивного ефекту значна через майбутню перерву в прийомі таблеток тривалістю 7 днів. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з наступних варіантів, то не виникне необхідності використовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого із запропонованих далі варіантів і використовувати додаткові методи контрацепції протягом наступних 7 днів.

1. Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. Прийом таблеток з нової упаковки слід почати відразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви у прийомі таблеток. Малоімовірно, що у жінки розпочнеться

менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча можуть спостерігатися мажучі кров'янисті виділення або проривна кровотеча.

2. Жінці можна також поради поради припинити прийом таблеток з поточної упаковки. У другому випадку перерва в прийомі препарату повинна становити 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; прийом таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час першої звичайної перерви у прийомі препарату, слід розглянути ймовірність вагітності.

Рекомендації у випадку порушень з боку шлунково-кишкового тракту. При тяжких порушеннях з боку шлунково-кишкового тракту (блювання, діарея) можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Якщо протягом 3-4 годин після прийому таблетки сталося блювання, необхідно якомога швидше прийняти нову таблетку. Нову таблетку необхідно прийняти впродовж 12 годин після звичайного часу прийому.

Якщо пройшло більше 12 годин, необхідно дотримуватися правил прийому препарату, зазначених в розділі «Пропуск прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичайну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з іншої упаковки.

Як змінити час виникнення кровотечі «відміни». Щоб затримати день початку менструації, жінці слід продовжувати приймати таблетки *Силует*[®] з нової упаковки і не робити перерви в прийомі препарату.

При бажанні термін прийому можна подовжити аж до закінчення другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або мажучі кров'янисті виділення. Звичайний прийом препарату *Силует*[®] відновлюється після 7-денної перерви у прийомі таблеток.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, жінці рекомендується скоротити перерву в прийомі таблеток на стільки днів, на скільки вона бажає. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність менструальноподібної кровотечі та проривної кровотечі або мажучих кров'янистих виділень протягом прийому таблеток з другої упаковки (як у випадку затримки настання менструації).

Побічні реакції.

Найсерйозніші побічні ефекти, пов'язані з використанням КПК, описані в розділі *Особливості застосування*.

При одночасному застосуванні дієногесту та етинілестрадіолу повідомлялося про такі побічні реакції (поширені $\geq 1/100$ - $< 1/10$; непоширені $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; рідко поширені $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$).

Лабораторні показники:

рідко поширені: анемія.

З боку серцево-судинної системи:

рідко поширені: тахікардія, тромбоз/тромбоемболія, тромбоз/легенева емболія, гематома, порушення мозкового кровообігу.

непоширені: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, варикозне розширення вен.

З боку нервової системи:

поширені: головний біль;

непоширені: мігрень, підвищена збудливість.

З боку органів зору:

рідко поширені: порушення зору, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху:

рідко поширені: гіпоакузія.

З боку дихальної системи:

рідко поширені: синусит, бронхіальна астма, бронхіт.

З боку травної системи:

поширені: біль у животі;

непоширені: нудота, блювання;

рідко поширені: діарея.

З боку сечовидільної системи:

непоширені: інфекції сечовидільної системи.

З боку шкіри:

непоширені: акне, акнеформний дерматит, екзантема, шкірні алергічні реакції, хлоазми, алопеція;

рідко поширені: мультиформна еритема, шкірний зуд, гіпертрихоз, вірилізм.

З боку обміну речовин:

непоширені: підвищення апетиту;

рідко поширені: зниження апетиту.

Інфекції:

непоширені: вагініт, вагінальний кандидоз.

Загальні розлади:

непоширені: втомлюваність/недомагання, зміна маси тіла;

рідко поширені: симптоми, що виникають при грипі.

З боку імунної системи:

рідко поширені: алергічні реакції.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

поширені: болючість молочних залоз, напруженість у молочних залозах;

непоширені: нерегулярні кровотечі, дисменорея, збільшення молочних залоз, кіста яєчників, диспауренія, зміна вагінального секрету;

рідко поширені: гіпоменорея, мастит, фіброзно-кістозна дисплазія молочних залоз, поява секрету з молочних залоз, лейоміома, ендометрит, сальпінгіт.

З боку психіки:

непоширені: порушення настрою (включаючи депресію);

рідко поширені: анорексія, зміна лібідо, агресивність, апатія.

Такі серйозні побічні реакції, описані в розділі *«Особливості застосування»*, були зареєстровані у жінок, які приймають протизаплідні засоби:

- венозні та артеріальні тромбоемболічні розлади;

- артеріальні тромбоемболічні порушення;

- артеріальна гіпертензія;

- пухлини печінки;

- поява або погіршення станів, зв'язок яких з прийомом пероральних контрацептивів не доведений: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорія Сиденгама, гемолітичний уремичний синдром, холестатична жовтяниця;

- хлоазми.

Частота діагностування раку молочної залози серед жінок, які приймають пероральні контрацептиви, підвищена незначно. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, підвищення є невеликим порівняно із загальним ризиком розвитку раку молочної залози. Причинно-наслідковий зв'язок із прийомом пероральних контрацептивів не доведений. Докладну інформацію дивіться у розділах *«Протипоказання»* та *«Особливості застосування»*.

Передозування.

Гостра токсичність при комбінованому передозуванні діеногесту і етинілестрадіолу дуже низька.

Вірогідність виникнення симптомів інтоксикації низька навіть у дітей, які випадково прийняли декілька таблеток.

При передозуванні можуть спостерігатися: нудота, блювання, незначна кровотеча з піхви. Ніяких антидотів не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності. У разі настання вагітності під час прийому *Силуету*[®], застосування препарату необхідно припинити. Однак результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, народжених жінками, які приймали пероральні контрацептиви до вагітності, так як і на можливість тератогенної дії при ненавмисному прийомі пероральних контрацептивів на ранніх термінах вагітності. Таких досліджень з препаратом *Силует*[®] не проводили.

Гормональні протизаплідні засоби можуть знижувати вироблення молока та змінювати його склад, а також у невеликій кількості проникають у грудне молоко, тому прийом цих препаратів під час годування груддю протипоказаний.

Діти. Препарат не призначений для застосування дітям.

Особливості застосування. При наявності будь-якого із зазначених нижче станів/факторів ризику слід ретельно зважувати потенційний ризик та очікувану користь від застосування комбінованих пероральних контрацептивів у кожному індивідуальному випадку і обговорити це з жінкою до того, як вона вирішить почати прийом препарату. При загостренні, посиленні або першому виникненні будь-якого із зазначених нижче станів або факторів ризику жінці рекомендується звернутися до лікаря, який може прийняти рішення про необхідність відміни препарату.

Порушення системи кровообігу.

Застосування будь-яких комбінованих пероральних контрацептивів пов'язано зі збільшеним ризиком венозної тромбоемболії. Додатковий ризик виникнення венозної тромбоемболії є максимальним протягом першого року застосування комбінованого протизаплідного засобу.

Описані надзвичайно рідкісні випадки тромбозу інших кровоносних судин, наприклад артерій і вен печінки, нирок, мезентеріальних судин, судин головного мозку або сітківки, у жінок, які застосовують комбіновані протизаплідні засоби. Зв'язок з застосуванням КПК не доведений.

Симптомами венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних або цереброваскулярних явищ можуть бути:

- односторонній біль у нижніх кінцівках або їх набряк;
- раптовий сильний біль в грудях з або без іррадіації в ліву руку;
- раптова задишка;
- кашель, що раптово почався;
- будь-який незвичайний, сильний, тривалий головний біль;
- раптова часткова або повна втрата зору;
- диплопія;
- порушення мовлення або афазія;
- запаморочення;
- втрата свідомості з парціальним епілептичним нападом або без нього;
- слабкість або дуже виражене раптове оніміння одного боку або однієї частини тіла;
- порушення моторики;
- «гострий» живіт.

Фактори, що підвищують ризик виникнення венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ або ризик інсульту у жінок:

- вік;
- сімейний анамнез (венозна або артеріальна тромбоемболія у близьких родичів у відносно ранньому віці). Якщо передбачається спадкова схильність, жінці потрібна консультація фахівця перед призначенням комбінованих пероральних контрацептивів;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування препарату (при планових операціях не менше ніж за 4 тижні до її проведення) і не відновлювати його прийому раніше ніж через 2 тижні після закінчення ремобілізації. Додатково можна призначити антитромботичну терапію, якщо прийом таблеток не був припинений в рекомендований термін;
- ожиріння (індекс маси тіла більший 30 кг/м²);
- немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозних вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку венозної тромбоемболії;
- куріння (у поєднанні з інтенсивним курінням і збільшенням віку ризик зростає, особливо у жінок після 35 років);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- захворювання клапанів серця;

- фібриляція передсердь.

Жінкам віком від 35 років рекомендується кинути палити, якщо вони вирішили приймати КПК. Якщо жінка не може відмовитися від паління, слід використовувати інший метод контрацепції, особливо при наявності інших факторів ризику.

Наявність одного із серйозних факторів ризику або множинних факторів ризику захворювання артерій або вен може бути протипоказанням. Жінки, які застосовують комбіновані пероральні контрацептиви, повинні негайно звертатися до лікаря при виникненні симптомів можливого тромбозу. У випадках підозри на тромбоз або підтвердженого тромбозу прийом комбінованих пероральних контрацептивів необхідно припинити. Потрібно підібрати адекватний метод контрацепції внаслідок терапогенності антикоагулянтної терапії (кумарини).

Необхідно брати до уваги підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовий період.

До інших захворювань, які можуть бути пов'язані з серйозними циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітичний уремичний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт).

Збільшення частоти і тяжкості мігрені або її загострення під час застосування комбінованих пероральних контрацептивів (що може бути продромальним симптомом порушення мозкового кровообігу) можуть потребувати термінового припинення застосування КПК.

Пухлини.

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому застосуванні КПК (більше 5 років), проте це твердження все ще суперечливе, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують статеву поведінку та упутні фактори ризику, наприклад вірус папіломи людини.

Дослідження вказують на незначне підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення прийому КПК.

У рідкісних випадках у жінок, які застосовують КПК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини спричинювали небезпечну для життя внутрішньочеревну кровотечу. У разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференціальній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки у жінок, які приймають КПК.

Інші стани.

Жінки з гіпертригліцеридемією або які мають це порушення всієї анамнезі, належать до групи ризику розвитку панкреатиту при вживанні КПК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КПК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є поодиноким явищем. Лише в рідкісних випадках необхідне негайне припинення застосування КПК. Якщо під час застосування КПК у випадках наявної раніше артеріальної гіпертензії артеріальний тиск постійно підвищений або гіпотензивна терапія не дає адекватного ефекту, прийом КПК слід припинити. При необхідності прийом КПК може бути продовжено, якщо завдяки гіпотензивній терапії досягнуто нормальних значень артеріального тиску.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КПК, але їх взаємозв'язок з застосуванням КПК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремичний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, що пов'язана з отосклерозом.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність у припиненні застосування КПК доти, поки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці, що вперше виникла під час вагітності або попереднього застосування статевих гормонів, прийом КПК слід припинити.

Хоча КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим у жінок з цукровим діабетом, які приймають КПК у низьких дозах (які містять $\leq 0,05$ мг етинілестрадіола). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні бути під ретельним наглядом протягом прийому КПК.

Хвороба Крона та виразковий коліт можуть бути пов'язані із застосуванням КПК.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів та ультрафіолетового опромінювання під час прийому КПК.

Медичне обстеження.

Перед початком застосування комбінованого перорального контрацептиву необхідно ретельно вивчити анамнез пацієнтки, включаючи сімейний, і провести медичне обстеження, виключити вагітність.

Необхідно виміряти артеріальний тиск і провести загальний огляд, беручи до уваги протипоказання (розділ «Протипоказання») і побічні реакції (розділ «Побічні реакції»). Потрібно, щоб пацієнтка уважно прочитала інструкцію для медичного застосування та дотримувалася зазначених в ній рекомендацій. Частота і характер оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Слід попередити пацієнтку, що пероральні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності.

Ефективність комбінованих пероральних контрацептивів може знижуватися у випадку пропуску таблеток, розладів з боку шлунково-кишкового тракту або одночасного прийому інших лікарських засобів.

Контроль циклу.

При прийомі КПК можуть спостерігатися міжменструальні кровотечі (мажучі кров'янисті виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців використання препарату. З огляду на це, обстеження при появі будь-яких нерегулярних кровотеч слід проводити тільки після періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

Якщо нерегулярні кровотечі продовжуються або трапляються після декількох нормальних циклів, необхідно розглянути питання про негормональні причини і провести відповідні діагностичні заходи для виключення злоякісних новоутворень або вагітності. Вони можуть включати кюретаж.

У деяких жінок може не настати менструальна кровотеча під час перерви в застосуванні КПК. Якщо КПК приймали згідно з вказівками, описаними у розділі «Спосіб застосування та дози», то вагітність мало ймовірна. Проте, якщо застосування контрацептиву здійснювалося нерегулярно або якщо менструальна кровотеча відсутня протягом двох циклів, перед продовженням застосування КПК необхідно виключити вагітність.

Медичні препарати на основі трав, які містять звіробій (*Hypericum perforatum*), не повинні застосовуватися одночасно з *Силуетом*[®], тому що вони можуть знижувати рівень препарату в плазмі та знижувати ефективність комбінації дієногесту з етинілестрадіолом.

Цей лікарський препарат містить 47,66 мг лактози в одній таблетці. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або порушеннями всмоктування глюкози-галактози, які знаходяться на вільній від лактози дієті, повинні це враховувати.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Таблетки *Силует*[®] не впливають на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами з підвищеним ризиком травматизму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, які пов'язані з активацією мікросомальних ферментів (наприклад гінандтоїну, фенобарбіталу, примідону, карбамазепіну, рифампіцину і, можливо, також рифабутину, ефавіренцу, невірапіну, оксикарбазепіну, топірамату, фельбамату, ритонавіру, гризеофульвіну та лікарських засобів, що містять звіробій), між пероральними контрацептивами та іншими лікарськими засобами можуть призвести до проривних кровотеч і/або до зниження контрацептивного ефекту. Механізм цих взаємодій ґрунтується на здатності вищезазначених препаратів активувати мікросомальні ферменти печінки.

Результати деяких досліджень дають можливість припустити, що ентерогепатична циркуляція естрогенів може знижуватися при прийомі певних антибіотиків, які можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу (наприклад антибіотиків пеніцилінового і тетрациклінового ряду).

При лікуванні будь-яким із наведених вище препаратів жінка повинна тимчасово застосовувати бар'єрний метод контрацепції додатково до прийому КПК або обрати інший метод контрацепції.

При лікуванні рифампіцином бар'єрний метод контрацепції слід застосовувати протягом всього періоду лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його прийому. Якщо таблетки КПК в упаковці уже закінчилися і необхідно приймати супутній препарат, прийом таблеток з наступної упаковки слід починати без звичайної перерви.

При тривалому призначенні супутнього препарату, що має здатність активувати ферменти печінки, лікар може розглянути необхідність підвищення доз контрацептивних стероїдів. Якщо цей метод призводить до небажаних явищ (наприклад нерегулярних кровотеч) або зниження ефективності, необхідно використовувати інший метод контрацепції.

Дієногест при застосуванні в звичайних концентраціях не інгібує цитохрому P450, тому взаємодій цього характеру не спостерігається.

Лабораторні дослідження. Прийом контрацептивів може впливати на результати окремих лабораторних тестів, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, а також на рівні транспортних білків плазми, таких як кортикостероїдзв'язуючий глобулін і ліпідно/ліпопротеїнові фракції, показники вуглеводного обміну і фібринолізу. Зміни зазвичай відбуваються у межах лабораторних норм.

Фармакологічні властивості.

Силует®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – це комбінований протизаплідний контрацептив з антиандрогенним ефектом, який містить етинілестрадіол як естроген та дієногест як прогестерон.

Фармакодинаміка. Контрацептивний ефект таблеток *Силует®* ґрунтується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є гальмування овуляції і зміна ендометрія. Антиандрогенний ефект комбінації етинілестрадіолу та дієногесту базується в основному на зниженні рівня андрогенів у плазмі.

Дієногест є похідним норетистерону, що має в 10-30 разів більш низьке споріднення з прогестероновими рецепторами *in vitro* порівняно з іншими синтетичними прогестеронами.

Дієногест не дає істотних андрогенних, мінералокортикоїдних або глюкокортикоїдних ефектів *in vivo*.

При окремому призначенні дієногест інгібує овуляцію у дозі 1 мг на добу.

Фармакокінетика.

Етинілестрадіол (30 мкг).

Всмоктування. Етинілестрадіол після перорального прийому швидко і повністю абсорбується. Максимум сироваткової концентрації після одноразового прийому 30 мкг досягається через 1-2 години і становить приблизно 100 пг/мл. Етинілестрадіол піддається екстенсивному ефекту першого проходження через печінку з високою індивідуальною варіабельністю. Абсолютна біодоступність варіюється і становить приблизно 45 %.

Розподіл. Виражений об'єм розподілу становить приблизно 5 л/кг, зв'язок з білками плазми крові – приблизно 98 %. Етинілестрадіол індукує синтез ГЗСС і КСГ в печінці. При щоденному прийомі 30 мкг етинілестрадіолу плазмова концентрація ГЗСС підвищується з 70 до приблизно 350 нмоль/л.

Етинілестрадіол у невеликих кількостях потрапляє в грудне молоко (приблизно 0,02 % від дози).

Метаболізм. Етинілестрадіол повністю метаболізується (кліренс становить 5 мл/хв/кг).

Виведення. Етинілестрадіол практично не виводиться у незміненому стані. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення для метаболітів становить приблизно 1 добу. Елімінаційний період напіввиведення становить 20 годин.

Рівноважна концентрація. Стан рівноважної концентрації досягається протягом другої половини циклу лікування, причому сироватковий рівень етинілестрадіолу акумулюється з кратністю приблизно 1,4 - 2,1.

Дієногест.

Всмоктування. При пероральному прийомі дієногест всмоктується швидко і повністю. Максимальна концентрація в плазмі (51 нг/мл) досягається через 2,5 години після прийому.

Абсолютна біодоступність при сумісному застосуванні з етинілестрадіолом становить 96 %.

Розподіл. Дієногест зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС), або кортикостероїдзв'язуючим глобуліном (КЗГ). Фракція вільного дієногесту становить 10 %, тоді як 90 % неспецифічно зв'язано з альбуміном. Очікуваний об'єм розподілу становить 37-45 л.

Метаболізм. Дієногест в основному метаболізується гідроксилюванням, альтернативним шляхом є глюкоронізація. Його метаболіти не активні і швидко елімінуються з плазми, тому в значних концентраціях виявити метаболіти в плазмі крові не вдається, що не стосується незміненого дієногесту. Загальний кліренс після одноразового прийому (CL/F) становить 3,6 л/год.

Виведення. Час напіввиведення дієногесту становить приблизно 9 годин. Фракція незміненого дієногесту, що виділяється нирками, незначна. Після внутрішнього прийому 0,1 мг/кг виведення з калом і сечею має співвідношення приблизно 3,2. При внутрішньому прийомі

86 % виділяється протягом 6 днів, із них 42 % виводиться в перші 24 години переважно з сечею.

Рівноважна концентрація. Рівень ГЗСС у плазмі не впливає на фармакокінетику дієногесту. Рівень дієногесту в сироватці збільшується в 1,5 рази, а стаціонарний стан досягається протягом 4 днів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

білі або майже білі круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «G53» з одного боку, інший бік без гравіювання. Діаметр близько 5,5 мм.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Цей лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла.

Препарат зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 21 таблетці в блістері; по 1 або по 3 блістери в разом із картонним футляром для зберігання блістера в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

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