

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СИЛУЕТ®

(SILUETTE®)

Склад:

діючі речовини: дієногест, етинілестрадіол;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дієногесту 2 мг та етинілестрадіолу 0,03 мг;

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

оболонка: опадрі II 85F18422 білий (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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.

Фармакотерапевтична група. Статеві гормони та модулятори статеві системи. Прогестогени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03AA16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Усі гормональні методи контрацепції характеризуються дуже низьким показником контрацептивних невдач при застосуванні згідно з інструкцією. Показник контрацептивних невдач може бути вищим, якщо препарат не застосовувати відповідно до інструкції (наприклад, пропуск таблетки).

У ході досліджень з препаратом Силует® було розраховано індекс Перля:

- нескоригований індекс Перля - 0,454 (верхній 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,701);
- скоригований індекс Перля - 0,182 (верхній 95 % довірчий інтервал: 0,358).

Силует[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, – це комбінований пероральний контрацептив (КПК) з антиандрогенним ефектом, який містить етинілестрадіол та дієногест як прогестерон.

Контрацептивний ефект таблеток Силует[®] базується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є гальмування овуляції і зміна цервікальної секреції.

Антиандрогенний ефект комбінації етинілестрадіолу та дієногесту базується в основному на зниженні рівня андрогенів у плазмі крові.

Дієногест – похідна нортестостерону з афінністю *in vitro* до прогестеронових рецепторів, у 10–30 разів меншою порівняно з іншими синтетичними прогестогенами. Дані *in vivo* у тварин свідчать про сильну прогестагенну активність та антиандрогенну активність. Дієногест не проявляє значну андрогенну, мінералокортикоїдну або глюкокортикоїдну активність *in vivo*.

Доза дієногесту, що призводить до пригнічення овуляції, становить 1 мг/добу.

При застосуванні високодозованих КПК (0,05 мг етинілестрадіолу) знижується ризик раку ендометрія та яєчників. Чи стосується це низькодозованих КПК, залишається не з'ясованим.

Фармакокінетика.

Етинілестрадіол.

Всмоктування. Етинілестрадіол після перорального прийому швидко і повністю абсорбується. Максимальна концентрація у сироватці крові становить приблизно 67 пкг/мл і досягається упродовж 1,5–4 годин. Протягом всмоктування та першого проходження через печінку етинілестрадіол метаболізується екстенсивно, що призводить до середньої пероральної біодоступності приблизно 44 %.

Розподіл. Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном (приблизно 98 %) та індукує збільшення сироваткових концентрацій глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). Уявний об'єм розподілу етинілестрадіолу становить приблизно 2,8–8,6 л/кг.

Біотрансформація. Етинілестрадіол піддається пресистемній кон'югації у слизовій оболонці тонкого кишечника та у печінці. Етинілестрадіол метаболізується головним чином шляхом ароматичного гідроксилювання, проте додатково утворюється велика кількість гідроксильованих і метильованих метаболітів, серед яких існують як вільні метаболіти, так і кон'югати з глюкуронідами і сульфатами. Кліренс становить 2,3–7 мл/хв/кг.

Виведення. Рівень етинілестрадіолу в сироватці крові знижується двофазно з періодами напіввиведення приблизно 1 година і 10–20 годин відповідно. Етинілестрадіол не виводиться з організму у незміненому вигляді, його метаболіти виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно 1 добу.

Стан рівноваги. Стан рівноваги досягається протягом другої половини циклу застосування, коли концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові приблизно вдвічі вища порівняно з прийомом разової дози.

Дієногест.

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

прийому однієї таблетки. Абсолютна біодоступність при сумісному застосуванні з етинілестрадіолом становить 96 %.

Розподіл. Дієногест зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується з ГЗСС або глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). Лише 10 % загальної концентрації дієногесту у сироватці крові знаходяться у вигляді вільного стероїду, а 90 % неспецифічно зв'язані з альбуміном. Індуковане етинілестрадіолом підвищення рівня ГЗСС не впливає на зв'язування дієногесту з білками сироватки крові. Уявний об'єм розподілу дієногесту знаходиться у межах від 37 до 45 л.

Біотрансформація. Дієногест метаболізується переважно шляхом гідроксилювання та кон'югації з утворенням в основному ендокринологічно неактивних метаболітів. Ці метаболіти дуже швидко виводяться з плазми, так, що у плазмі крові не спостерігається жодного активного метаболіту, а лише дієногест у незміненому вигляді. Загальний кліренс (CL/F) становить 3,6 л/год після одноразового застосування.

Виведення. Рівень дієногесту в сироватці крові знижується з періодом напіввиведення близько 9 годин. Лише незначна кількість дієногесту екскретується нирками у незміненому вигляді. Після внутрішнього прийому дози 0,1 мг/кг маси тіла виведення з калом і сечею має співвідношення приблизно 3,2. Після внутрішнього прийому близько 86 % застосованої дози виводиться протягом 6 днів, більша частина, 42 %, виводиться із сечею у перші 24 години.

Стан рівноваги. Фармакокінетика дієногесту не залежить від рівня ГЗСС. При щоденному застосуванні концентрація речовини у сироватці крові зростає у 1,5 раза, досягаючи рівноважного стану через 4 дні застосування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Перед призначенням препарату Силует® слід оцінити наявність у жінки індивідуальних факторів ризику, особливо щодо венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також порівняти ризик венозної тромбоемболії при прийомі препарату Силует® з ризиком при прийомі інших комбінованих гормональних контрацептивів (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати при наявності одного з нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити.

- Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ):

- наявна венозна тромбоемболія (застосування антикоагулянтів) або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
- відома спадкова або набута схильність до розвитку венозної тромбоемболії, така як

резистентність до активованого протейну С (включаючи фактор V Лейдена), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S;

- велике хірургічне втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
- високий ризик розвитку венозної тромбоемболії у зв'язку з наявністю множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»);

- наявність або ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ):

• наявна артеріальна тромбоемболія, в тому числі в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда), або наявність продромальних симптомів (наприклад стенокардія);

• цереброваскулярні захворювання, в тому числі інсульт в анамнезі, або наявність продромальних симптомів (наприклад, транзиторна ішемічна атака (ТІА));

• відома спадкова або набута схильність до розвитку артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистемія і наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);

• мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;

• висока ймовірність артеріальної тромбоемболії у зв'язку з наявністю множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного з таких серйозних факторів ризику, як:

- цукровий діабет із судинними ускладненнями;

- тяжка артеріальна гіпертензія;

- тяжка дисліпопротеїнемія;

- панкреатит нині або в анамнезі, якщо пов'язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією;

- тяжке захворювання печінки нині або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися до норми;

- наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних);

- відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів;

- встановлена або підозрювана вагітність;

- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології;

- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

Протипоказано одночасне застосування препарату Силует® і лікарських засобів, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір, лікарських засобів, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Примітка. Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, які отримували лікарські засоби для лікування інфекцій вірусного гепатиту С (HCV), що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з рибавірином або без нього, було виявлено підвищення трансамінази (АЛТ) більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Це відбувалося зі значно більшою частотою у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, зокрема і комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, також у пацієнтів, які отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром спостерігалось підвищення АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Тому жінкам, які застосовують лікарський засіб Силует[®], необхідно перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад контрацептиви, що містять тільки прогестаген, або негормональні методи) перед початком терапії із застосуванням зазначених комбінацій лікарських засобів. Застосування лікарського засобу Силует[®] можна відновити через 2 тижні після завершення терапії цими комбінованими препаратами.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на препарат Силует[®].

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти. Це призводить до збільшення кліренсу статевих гормонів, що, у свою чергу, змінює характер менструальної кровотечі та/або спричиняє втрату ефективності контрацептиву.

Терапія

Індукція ферментів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів. Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції додатково до комбінованого перорального контрацептиву (КПК). Бар'єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування.

Якщо терапія препаратом-індуктором розпочинається у період застосування останніх таблеток КПК з поточної упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КПК слід розпочати одразу після закінчення таблеток у попередній упаковці без звичної перерви.

Довгострокове лікування

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується бар'єрний або інший надійний негормональний метод контрацепції.

Діючі речовини, що збільшують кліренс КПК (зниження ефективності КПК через індукцію ферментів), наприклад: барбітурати, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; також, можливо, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять екстракт звіробоя (*Hypericum perforatum*).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КПК

При одночасному застосуванні з КПК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ/ВГС-протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази можуть підвищувати або знижувати концентрації естрогену або прогестинів у плазмі крові. Сукупний вплив таких змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

Тому для виявлення потенційних взаємодій слід ознайомитися з інформацією щодо медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС, що приймається одночасно. За наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або інгібіторами нуклеозидної зворотної транскриптази.

Діючі речовини, що знижують кліренс КПК (інгібітори ферментів)

Клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається нез'ясованою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену, прогестину, або обох компонентів.

Еторикоксиб у дозах від 60 до 120 мг/добу продемонстрував підвищення плазмових концентрацій етинілестрадіолу у 1,4–1,6 раза відповідно при одночасному застосуванні із комбінованим гормональним контрацептивом, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу.

Вплив препарату Силует® на інші лікарські засоби.

Пероральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно, концентрація у плазмі крові та тканинах може збільшуватися (наприклад, циклоспорин) або зменшуватися (наприклад, ламотриджин). Однак за даними *in vitro* пригнічення ферментів системи CYP діеногестом у терапевтичній дозі є малоімовірним.

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, у свою чергу, викликає слабке (наприклад, при застосуванні теofilіну) або помірне (наприклад, при застосуванні тизанідину) підвищення їх плазмових концентрацій.

Інші види взаємодій

Лабораторні аналізи

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати окремих лабораторних аналізів, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, а також рівні транспортних білків плазми, таких як кортикостероїдзв'язуючий глобулін і фракції ліпідів/ліпопротеїнів, показники вуглеводного обміну, а також показники коагуляції і фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми.

Особливості застосування.

Попередження. При наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Силует®.

При загостренні або першому виникненні будь-якого із зазначених нижче станів або факторів ризику жінці рекомендується звернутися до лікаря, який може прийняти рішення про необхідність припинення застосування препарату.

У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування КПК. Якщо розпочата антикоагулянтна терапія, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію через тератогенний вплив антикоагулянтів (кумарини).

Циркуляторні порушення.

Ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Застосування будь-яких КГК збільшує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, порівняно з тими, хто їх не застосовує. **Препарати, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з нижчим ризиком виникнення ВТЕ. Інші лікарські засоби, такі як Силует® можуть у 1,6 рази підвищувати цей ризик. Рішення про застосування препарату, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням препарату Силует®, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КГК після перерви у 4 тижні або довше.**

У жінок, які не застосовують КГК і не є вагітними, частота виникнення ВТЕ становить приблизно 2 випадки на 10000 жінок на рік. Однак у будь-якої окремо взятої жінки рівень ризику може бути значно вищим залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).

За даними епідеміологічних досліджень у жінок, при застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів у низьких дозах (< 50 мкг етинілестрадіолу) з 10 000 жінок у 6–12 пацієнток розвинеться ВТЕ протягом 1 року.

Передбачається, що серед 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел, у близько 6¹ розвивається ВТЕ протягом одного року.

За оцінками², у 8-11 жінок із 10000, які застосовують КГК, що містять дієногест та етинілестрадіол, розвивається ВТЕ протягом одного року.

Кількість випадків ВТЕ за рік була меншою, ніж очікують протягом вагітності або у післяпологовий період.

ВТЕ може мати летальні наслідки у 1–2 % випадків.

Кількість випадків ВТЕ на 10000 жінок у рік

Жінки, які не
застосовують КГК
(2 випадки)

КГК, що містять
дезогестрел
(9–12 випадків)

КГК, що містять
левоноргестрел
(5–7 випадків)

Кількість випадків ВТЕ



Надзвичайно рідко повідомлялося про випадки тромбозу інших судин, зокрема печінкових, мезентеріальних, ниркових вен або артерій, а також вен або артерій сітківки у жінок, які приймають КГК.

¹ У середньому 5–7 випадків на 10000 жінок-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3–3,6 випадків).

² За даними мета аналізу ризик ВТЕ у жінок, які застосовують дієногест та етинілестрадіол дещо вище у порівнянні з жінками, що застосовують КПК, що містять левоноргестрел (відносний ризик 1,57 у діапазоні від 1,07 до 2,30).

Фактори ризику розвитку ВТЕ.

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КГК, може значно збільшуватися у разі наявності додаткових факторів ризику, особливо множинних (див. таблицю 1).

Препарат Силует® протипоказаний жінкам з множинними факторами ризику, що може підвищити ризик розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. КГК не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик негативне (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку ВТЕ.

Фактор ризику	Примітка
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м ²).	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла пацієнтки. Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.

Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яка операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма. Примітка: тимчасова іммобілізація, включаючи повітряний переліт більше 4 годин, також можуть бути фактором ризику ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику.	В таких ситуаціях рекомендується припинити застосування препарату/пластиру/кільця (у разі планового оперативного втручання принаймні за 4 тижні до нього) і не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. З метою уникнення небажаної вагітності слід застосовувати інші методи контрацепції. Антитромботичне лікування може бути доцільним, якщо застосування препарату Силует® не було припинено заздалегідь.
Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у когось з родичів або батьків, особливо у відносно ранньому віці, наприклад до 50).	У разі підозри на спадкову схильність до розвитку ВТЕ перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Інші медичні стани, пов'язані з ВТЕ	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.
Збільшення віку	Особливо понад 35 років.

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозного розширення вен та поверхневого тромбофлебиту на виникнення або прогресування венозного тромбозу.

Необхідно звернути увагу на підвищений ризик розвитку тромбоемболії у період вагітності та особливо у перші 6 тижнів після пологів (інформацію щодо вагітності та лактації див. у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)

У разі виникнення нижчезазначених симптомів жінці слід негайно звернутися за медичною допомогою, а також інформувати лікаря, що вона приймає КГК.

Симптоми тромбозу глибоких вен (ТГВ) можуть включати:

- односторонній набряк ноги та/або стопи або ділянки уздовж вени на нозі;
- біль або підвищену чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;
- підвищене відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптоми емболії легеневої артерії (ТЕЛА) можуть включати:

- раптовий напад задишки з невідомої причини або прискорене дихання;
- раптовий кашель, можливо з кров'ю (гемоптизис);
- раптовий біль у грудній клітці;
- важке запаморочення або порушення рівноваги;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Деякі з цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними і можуть бути неправильно інтерпретовані як більш поширені або менш тяжкі явища (наприклад інфекції дихальних шляхів).

Інші ознаки оклюзії судин можуть включати: раптовий біль, набряк та незначне посиніння кінцівок.

При оклюзії судин ока початковою симптоматикою може бути нечіткість зору, що не супроводжується больовими відчуттями і може прогресувати до втрати зору. Іноді втрата зору розвивається майже миттєво.

Ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ).

За даними епідеміологічних досліджень застосування КГК асоціюється з підвищеним ризиком розвитку артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (транзиторна ішемічна атака, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні ускладнення можуть призводити до летальних наслідків.

Фактори ризику розвитку АТЕ.

Ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій при застосуванні КГК зростає у жінок із факторами ризику, описаними в таблиці 2. Препарат Силует® протипоказаний, якщо у жінки є один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ, що можуть підвищити ризик розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик. КГК не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику	Примітка
Збільшення віку	Особливо понад 35 років.
Куріння	Жінкам слід рекомендувати відмовитися від куріння, якщо вони бажають застосовувати КГК. Жінкам віком від 35 років, які продовжують курити, слід наполегливо рекомендувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м ²)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось з родичів або батьків, особливо у відносно ранньому віці, наприклад до 50)	У разі підозри на спадкову схильність до розвитку АТЕ перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Мігрень	Зростання частоти або тяжкості мігрені під час застосування КГК (що може бути продромальним станом перед розвитком цереброваскулярних подій) може стати причиною негайного припинення застосування препарату.

Інші медичні стани, пов'язані з небажаними реакціями з боку судин	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця і фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія, системний червоний вовчак.
--	--

Симптоми АТЕ

У разі виникнення нижчезазначених симптомів жінці слід терміново звернутися за медичною допомогою, а також інформувати лікаря, що вона приймає КГК.

Симптоми цереброваскулярного розладу можуть включати:

- раптове оніміння або слабкість обличчя, руки або ноги, особливо з одного боку;
- раптові порушення ходьби, запаморочення, втрата рівноваги або координації;
- раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння;
- раптові погіршення зору одного або обох очей;
- раптовий, сильний або тривалий головний біль без визначеної причини;
- втрата свідомості або зомління, із судомами або без них.

Тимчасовий характер симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Симптоми інфаркту міокарда (ІМ) можуть включати:

- біль, дискомфорт, тиск, тяжкість, відчуття стиснення або переповнення у грудній клітці, руці або нижче груднини;
- дискомфортне відчуття з іррадіацією в спину, щелепу, горло, руку, живіт;
- відчуття переповненого шлунка, порушення травлення або ядуха;
- посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення;
- сильна слабкість, тривожний стан або задишка;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Пухлини.

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому застосуванні КПК (більше 5 років), проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад статеву поведінку та інші фактори, зокрема папіломавірусну інфекцію людини.

Метааналіз даних 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($BP = 1,24$) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КГК. Цей підвищений ризик поступово повертається до базового рівня, пов'язаного з віком жінки, протягом 10 років після закінчення застосування КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років спостерігається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують у даний час або нещодавно застосовували КПК, є

незначним щодо загального ризику раку молочної залози.

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

Новоутворення можуть становити загрозу життю або призводити до летального наслідку.

Інші стани.

Депресивний настрій і депресія є частими побічними реакціями при застосуванні гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути тяжкою і є відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінок слід інформувати про необхідність звернутися до лікаря у разі перепадів настрою і симптомів депресії, навіть якщо вони виникають невдовзі після початку лікування.

Жінки з гіпертригліцеридемією та ті, хто має це порушення в сімейному анамнезі, належать до групи ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КПК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є рідкісним явищем. Проте якщо клінічно виражена артеріальна гіпертензія виникає під час застосування КПК, то буде слушним відмінити КПК та лікувати артеріальну гіпертензію. Якщо це доцільно, застосування КПК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії. Слід припинити застосування КПК, якщо протягом їх застосування при артеріальній гіпертензії, що була діагностована до прийому КПК, зберігаються стабільно високі показники артеріального тиску незважаючи на адекватну антигіпертензивну терапію.

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

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність у припиненні застосування КПК, поки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, пов'язаного з холестазом, що вперше виник 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 жінкам з цукровим діабетом, які приймають низькодозовані КПК (< 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте хворим на цукровий діабет необхідно ретельно обстежуватись протягом застосування КПК, особливо на початку їх прийому.

Випадки загострення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту

також спостерігалися під час застосування 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/консультація.

Перед початком або відновленням застосування препарату Силует⁰ необхідно ретельно вивчити анамнез пацієнтки, включаючи сімейний, провести медичне обстеження і виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Силует⁰, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

Пацієнткам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній. Частота і характер медичних оглядів мають залежати від встановлених протоколів лікування і бути адаптованими до кожної окремої жінки.

Пацієнтки мають бути попереджені, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та будь-якими іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність КПК може знижуватися у разі пропуску таблеток, розладів з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або одночасного застосування інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення циклу.

При застосуванні всіх КПК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (невеликі кров'яністі виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців застосування препарату. Враховуючи це, оцінку будь-яких нерегулярних кровотеч можна проводити лише після періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

Якщо нерегулярні кровотечі продовжуються або трапляються після декількох регулярних циклів, слід розглянути негормональні причини кровотеч та провести відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження з метою виключення наявності пухлин або вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

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

Цей лікарський засіб містить 47,66 мг лактози в одній таблетці. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, повною лактазою недостатністю або порушеннями

всмоктування глюкози-галактози не повинні застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат протипоказаний для застосування у період вагітності.

У разі настання вагітності під час застосування препарату Силует® прийом цього лікарського засобу необхідно негайно припинити. Результати екстенсивних епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, матері яких застосовували КПК до вагітності, так само, як і на існування тератогенної дії при ненавмисному застосуванні КПК у період вагітності.

Дослідження на тваринах показали наявність побічних ефектів протягом вагітності та лактації. На основі даних досліджень на тваринах не можна виключати побічні ефекти внаслідок гормонального впливу діючих речовин. Однак загальний досвід застосування КПК під час вагітності не свідчить про існуючий небажаний вплив у людей.

При відновленні застосування препарату Силует® слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Період годування груддю. КПК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватися кількість грудного молока, а також змінюватися його склад. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КПК. Ці кількості можуть вплинути на дитину. Зважаючи на це, препарат Силует® не рекомендується застосовувати до повного закінчення періоду годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. У жінок, які застосовують КПК, не спостерігається вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

Дозування.

Як приймати препарат Силует®

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 кровотеча відміни, яка, як правило, починається через 2–3 дні після прийому останньої таблетки і може не закінчитися до початку прийому таблеток із наступної упаковки.

Як розпочати лікування препаратом Силует®

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

Перехід з іншого комбінованого перорального контрацептиву (КПК).

Баžано розпочати прийом таблеток Силует® на наступний день після прийому останньої активної таблетки попереднього КПК, але не пізніше наступного дня після звичайної перерви у прийомі таблеток або після прийому таблеток плацебо попереднього КПК.

Перехід з вагінального кільця або трансдермального пластиру.

Баžано розпочати застосування препарату у день видалення вагінального кільця або трансдермального пластиру, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів.

Перехід з методу, який базується на застосуванні лише прогестогену («міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном.

Можна 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). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату.

Після аборту в 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 аборту у II триместрі вагітності.

Рекомендується розпочати прийом препарату Силует® з 21–28 дня після пологів або аборту у II триместрі вагітності. При пізнішому початку прийому таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів застосування таблеток. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування КПК слід виключити можливу вагітність або дочекатися першої менструації.

Щодо періоду 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 звичний 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 нижчезазначеними рекомендаціями:

- 1-й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжити 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 до 7-денної перерви у прийомі препарату, тим вищий ризик настання вагітності.

- 2-й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичайний час. За умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності застосування додаткових протизаплідних засобів. Однак при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

- 3-й тиждень

Ризик зниження надійності зростає при наближенні семиденного інтервалу у прийомі таблеток. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності у застосуванні додаткових контрацептивних засобів за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. В іншому випадку рекомендується дотримуватися першого із нижченаведених варіантів і використовувати додаткові методи контрацепції протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати 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. Малоймовірно, що у жінки розпочнеться кровотеча відміни до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча можуть спостерігатися мажучі кров'яністі виділення або проривна кровотеча.

2. Можна також порадити припинити прийом таблеток з поточної упаковки. У такому разі перерва в прийомі препарату повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; прийом таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску прийому таблеток відсутня очікувана кровотеча відміни під час першої звичайної перерви у прийомі препарату, слід розглянути ймовірність вагітності.

Рекомендації у разі розладів з боку шлунково-кишкового тракту.

У випадку тяжких порушень з боку шлунково-кишкового тракту 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. Якщо минуло більше 12 годин, необхідно дотримуватися правил прийому препарату, зазначених в розділі «Спосіб застосування та дози», підпункт «Пропуск прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичайну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(-и) з іншої блістерної упаковки.

Як відтермінувати настання кровотечі відміни.

Щоб затримати кровотечу відміни, слід продовжувати приймати таблетки Силует® із нової упаковки і не робити перерви в прийомі препарату. При бажанні термін прийому можна подовжити аж до закінчення таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Звичайний прийом препарату Силует® відновлюють після звичної 7-денної перерви у прийомі таблеток.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, ніж той, що передбачено поточною схемою прийому, рекомендується скоротити перерву в прийомі таблеток на стільки днів, на скільки бажано. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність менструальноподібної кровотечі та більший ризик проривної кровотечі або мажучих кров'янистих виділень протягом прийому таблеток з другої упаковки (як у разі затримки настання кровотечі відміни).

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Не застосовувати. Препарат Силует® не показаний після настання менопаузи.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Препарат Силует® протипоказаний жінкам із захворюваннями печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Препарат Силует® спеціально не вивчали за участю пацієнок з порушеннями функції нирок. Наявні дані не свідчать про необхідність зміни способу застосування цієї групи пацієнок.

Діти. Препарат показаний для застосування тільки після настання менструацій.

Передозування.

Гостра токсичність дієногесту і етинілестрадіолу при пероральному застосуванні є дуже низькою. Якщо, наприклад, дитина прийме декілька таблеток препарату Силует® одночасно, малоімовірною є поява симптомів інтоксикації. Симптоми, що можуть спостерігатися у цьому випадку, включають нудоту, блювання та незначну піхвову кровотечу у молодих дівчат. Специфічне лікування, як правило, не потрібне. У разі необхідності може бути проведена симптоматична терапія.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазначені у порядку зменшення тяжкості. Частота визначається як часті (від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) і поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Інші побічні реакції, що спостерігалися тільки у період постмаркетингового спостереження і частоту яких не можна оцінити, зазначено у колонці «Частота невідома».

Класи систем органів	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
Інфекційні процеси та інвазії		вагініт/вульво-вагініт, вагінальний кандидоз або інші грибкові вульвовагінальні інфекції	сальпінгоофорит, інфекції сечовивідних шляхів, цистит, мастит, цервіцит, грибкові інфекції, кандидоз, герпес ротової порожнини, грип, бронхіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні захворювання	
Доброякісні, злоякісні і новоутворення нез'ясованої природи (у т.ч. кісти і поліпи)			лейоміома матки, ліпома молочної залози	
З боку системи крові та лімфатичної системи			анемія	
З боку імунної системи			гіперчутливість	загострення симптомів спадкового та набутого ангіоневротичного набряку
З боку ендокринної системи			вірильний синдром	
Метаболічні порушення та порушення харчування		підвищення апетиту	анорексія	
Психічні розлади		пригнічений настрій	депресія, ментальні розлади, безсоння, розлади сну, агресія	зміна настрою, підвищення лібідо, зниження лібідо,
З боку нервової системи	головний біль	запаморочення, мігрень	ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, дистонія	
З боку органів зору			сухість слизової оболонки ока, подразнення очей, осцилопсія, порушення зору	непереноси-мість контактних лінз
З боку органів слуху			раптова втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго, порушення слуху	

З боку серця			кардіоваскулярні порушення, тахікардія ³	
З боку судин		гіпертензія, гіпотензія	ВТЕ, АТЕ, ТЕЛА, тромбофлебіт, діастолічна гіпертензія, циркуляторні ортостатичні порушення, припливи, варикозне розширення вен, порушення з боку вен, болючість по ходу вен	
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння			астма, гіпервентиляція	
З боку шлунково-кишкового тракту		біль у черевній порожнині ⁴ , нудота, блювання, діарея	гастрит, ентерит, диспепсія	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		акне, алопеція, висип ⁵ , свербіж ⁶	дерматит алергічний, дерматит атопічний/нейродерміт, екзема, псоріаз, гіпергідроз, хлоазма, порушення пігментації/гіперпігментація, себорея, лупа, гірсутизм, захворювання шкіри, шкірні реакції, целюліт («апельсинова кірка»), павукоподібний невус	кропив'янка, вузликова еритема, мультиформна еритема
З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини			біль у спині, дискомфорт у м'язах та кістках, міалгія, біль у кінцівках	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	болючість молочних залоз ⁷	аномальні кровотечі відміни ⁸ , міжменструальні кровотечі ⁹ , збільшення молочних залоз ¹⁰ , набряк молочних залоз, дисменорея, генітальні/вагінальні виділення, кіста яєчника, тазовий біль	дисплазія шийки матки, кіста придатків матки, болючість придатків матки, кіста молочної залози, фіброзно-кістозна мастопатія, диспареунія, галакторея, менструальні порушення	виділення з молочних залоз
Вроджені, сімейні та генетичні порушення			Прояви безсимптомної полімастії	
Загальні розлади та реакції у місці введення		підвищена втомлюваність ¹¹	біль у грудній клітці, периферичні набряки, грипоподібний стан, запалення, пірексія, дратівливість	затримка рідини

Дані обстежень		збільшення маси тіла	підвищення рівня тригліцеридів у крові, гіперхолестеринемія, зниження маси тіла, зміни маси тіла	
----------------	--	----------------------	--	--

³ включаючи збільшення частоти серцевих скорочень

⁴ включаючи біль у верхній та нижній частині живота, дискомфорт у черевній порожнині/здуття

⁵ включаючи макулярний висип

⁶ включаючи генералізований свербіж

⁷ включаючи відчуття дискомфорту та напруженості молочних залоз

⁸ включаючи менорагію, гіпоменорею, олігоменорею та аменорею

⁹ в тому числі вагінальні кровотечі і метрорагії

¹⁰ включаючи нагрубання і набухання молочних залоз

¹¹ в тому числі слабкість і нездужання

Найбільш прийнятний термін MedDRA використано для опису кожної побічної реакції.

Синоніми або пов'язані стани не наведені, але мають бути прийняті до уваги.

Опис окремих побічних реакцій

Нижченаведені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовували КПК (також див. розділ «Особливості застосування»).

Пухлини

- Частота діагностування раку молочної залози дещо підвищується у жінок, які застосовують пероральні контрацептиви. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років спостерігається рідко, частота є незначною щодо загального ризику раку молочної залози. Зв'язок із застосуванням КПК невідомий.

- Пухлини печінки (доброякісні та злоякісні).

- Рак шийки матки.

Інші стани

- Гіпертригліцеридемія (підвищений ризик панкреатиту при застосуванні КПК).

- Артеріальна гіпертензія.

- Розвиток або загострення захворювань, зв'язок яких із прийомом КПК не з'ясований остаточно: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестаазом; утворення жовчних каменів; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

- Екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.
- Розлади функції печінки.
- Зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну резистентність до інсуліну.
- Хвороба Крона, виразковий коліт.
- Хлоазма.

Взаємодії

Проривні кровотечі та/або зниження контрацептивної дії можуть виникнути внаслідок взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) із пероральними контрацептивами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

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 разом із картонним футляром для зберігання блістера в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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