

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**CHLOE®**

**1.Търговско име на лекарствения продукт**  
CHLOE®

## **2.Количествен и качествен състав**

**Лекарствено вещество:** Всяка жълто-оранжева филмирана таблетка съдържа cyproterone acetate 2,00 mg и ethinylestradiol 0,035 mg.

Белите таблетки (плацебо) не съдържат лекарствени вещества.

## **3. Лекарствена форма**

Филмирани таблетки

*Външен вид:*

Активни таблетки: жълто-оранжеви биконвексни филмирани таблетки.

Неактивни (плацебо) таблетки: бели биконвексни таблетки.

## **4. Клинични данни**

### **4.1. Показания**


За лечение на андрогенно зависими заболявания при жени, като акне, особено тежки форми и формите, придружени със себорея, възпаление или нодални/възлови форми (acne papulopustulosa, acne nodulocystica), андрогенна алопекция и леки форми на хирзутизъм. Въпреки, че действа също и като перорален контрацептив, CHLOE трябва да бъде прилаган при жени, които се нуждаят от лечение на описаните андроген-зависими състояния, а не само с цел контрацепция.

### **4.2. Дозировка и начин на употреба**

За да се постигне очаквания терапевтичен ефект и желаната контрацептивна защита, лекарственият продукт CHLOE трябва да се приема редовно. Схемата, по която се прилага CHLOE, е подобна на тази, по която се прилагат повечето комбинирани перорални контрацептиви. Препоръчва се употребата на CHLOE да продължи поне още 3-4 цикъла след като симптомите изчезнат. Ако симптомите се появят отново седмици или месеци след спиране на лечението, терапията с CHLOE може да бъде повторена.

#### ***4.2.1. Как се използва лекарственият продукт CHLOE?***

Таблетките трябва да се вземат в отбелязаната последователност ежедневно и приблизително по едно и също време на деня. При необходимост могат да се приемат с течност. В продължение на 28 последователни дни се приема по 1 таблетка дневно. Приемът на таблетките от нова опаковка трябва да започне след седмичен интервал на плацебо-таблетки, през време на който се появява кървене, приблизително 2 – 3 дни

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешението за употреба № 11-Д 2885/28.04.06,	
694/11.04.06	



след последната активна таблетка. Възможно е кървенето все още да продължава при започване на следващата опаковка.

#### **4.2.2. Как да започне използването на лекарствения продукт CHLOE?**

■ *Ако не е провеждана хормонална контрацепция (по време на предишния месец).*

Прилагането на таблетките трябва да започне в първия ден от естествения цикъл на жената (т.е. в първия ден на менструалното кървене). Също така е възможно лечението да започне от втория до петия ден, като независимо от това се препоръчва използването на допълнителни предпазни методи по време на първите 7 дни на първия цикъл.

■ *Преминаване от комбинирана перорална контрацепция (COC).*

Най-добре е CHLOE да започне да се прилага веднага, на следващия ден, след последната активна таблетка от предхождащата комбинирана перорална терапия. Началото не трябва да е по-късно от деня след обичайния интервал без таблетки или след периода на плацебо-таблетки на предишната контрацепция.

■ *Преминаване от контрацептивен метод само с прогестаген (мини-хапче, инжекция, имплантант) или от вътрематочна система, отделяща прогестаген (IUS).*

Промяната от мини-хапче е възможна по всяко време, от имплантант или IUS – от деня на тяхното отстраняване, от инжекции – от деня, в който трябва да бъде поставена следващата инжекция, но при всички тези случаи се препоръчва използването на допълнителни предпазни методи по време на първите 7 дни от началото на употреба на таблетките.

■ *Употреба след аборт в първия триместър на бременността.*

Употребата може да започне веднага. В този случай не са необходими допълнителни контрацептивни мерки.

■ *Употреба след раждане или аборт във втория триместър на бременността.*

Жени, които кърмят – виж т. 4.6.

Препоръчва се употребата да започне между 21 и 28 ден след раждането или след аборта във втория триместър от бременността. Ако прилагането започне по-късно, препоръчва се да се използват допълнителни методи за контрацепция за периода на първите 7 дни от началото на приема на таблетките. В случай, че междуременно е имало полови контакти, трябва да се изключи възможна бременност или ако е необходимо да се изчака първото менструално кървене и тогава да започне употребата на CHLOE.

#### **4.2.3. Какво да се прави, в случай, че се пропусне една таблетка?**

Ако активна таблетка е приета със закъснение по-малко от 12 часа, противозачатъчният ефект не се повлиява. Пропуснатата таблетка трябва да бъде взета веднага след като се установи грешката и следващата таблетка трябва да бъде взета съгласно обичайната схема.

Ако активната таблетка е приета със закъснение повече от 12 часа, противозачатъчният ефект може да отслабне. В такъв случай по-нататъшните мерки могат да включват следните основни правила:

1) Употребата на таблетките не трябва никога да бъде прекъсвана за повече от 7 дни.



2) За да се постигне съответстващо потискане на хипоталамуса-хипофизата-яйчниковото стъбло, е необходимо таблетките да се приемат без прекъсване 7 дни.

В съответствие с горните правила, могат да се направят следните препоръки:

■ *Седмица 1*

Пропуснатата таблетка трябва да бъде взета веднага след като бъде установена грешката, дори ако това означава да се вземат две таблетки едновременно. Следващата таблетка трябва да бъде взета в обичайното време. Допълнителни предпазни мерки трябва да се използват в следващите 7 дни, като напр. кондом. Ако е имало полови сношения през предходните 7 дни, трябва да се има пред вид възможността от забременяване. По-големият брой пропуснати таблетки и приближаването към регулярния период на плацебо-таблетките увеличават риска от забременяване.

■ *Седмица 2*

Пропуснатата таблетка трябва да бъде взета веднага след като бъде установена грешката, дори ако това означава да се вземат две таблетки едновременно. Следващата таблетка трябва да бъде взета в обичайното време. Ако таблетките са използвани редовно в периода на предходните 7 дни преди първата пропусната таблетка, не е необходимо да се предприемат допълнителни предпазни мерки. Ако не е така или са пропуснати повече от 1 таблетки, се препоръчват допълнителни предпазни мерки за период от 7 дни.

■ *Седмица 3*

Поради предстоящия период на плацебо-таблетките, съществува голям риск от намаляване на надеждността на контрацепцията. Независимо от този факт, чрез адаптиране на схемата на прилагане, намаляването на контрацептивната защита може да бъде предотвратено. Ако пациентката следва една от двете описани по-долу процедури, не са необходими други предпазни мерки, при условие, че всички таблетки са употребени правилно за период от 7 дни преди първата пропусната таблетка. В противен случай, трябва да се използва първата от следващите две възможности и да се прилагат допълнителни предпазни мерки за период от 7 дни.

1. Последната пропусната таблетка трябва да бъде взета веднага след като бъде установена грешката, независимо, че това може да означава вземането на две таблетки едновременно. След това таблетките трябва да се приемат съгласно обичайната схема. Веднага след изразходването на активните таблетки от тази опаковка трябва да се премине към следващата опаковка, като се пропуснат плацебо-таблетките. Кървенето, дължащо се на прекъсването, вероятно ще се появи само след като изцяло се употребят активните таблетки от втората опаковка, но е възможно прокървяване или интерменструално кървене по време на приема на тези таблетки.

2. Пациентката може също така да бъде посъветвана да започне употребата на плацебо-таблетките от същата опаковка. След интервал от 7 дни без активни таблетки, като в този интервал се включват и дните когато са пропуснати активните таблетки, трябва да започне употребата на следващата опаковка.

Ако пациентката забрави да вземе таблетки и впоследствие, в първия нормален интервал без таблетки, не се появи кървене, дължащо се на прекъсването, трябва да се има пред вид възможна бременност.



#### ■ Седмица 4

Таблетките, предвидени за употреба по време на седмица 4 не съдържат лекарствени вещества. Грешките при използването на тези таблетки могат да се игнорират, ако приема на активните таблетки от следващия цикъл започне на точния ден.

#### **4.2.4. Действия в случай на гастроинтестинални проблеми**

При по-сериозни гастроинтестинални проблеми, е възможно абсорбцията да не е пълна и в този случай са необходими допълнителни предпазни мерки.

Ако до 3-4 часа след приема на таблетка се появи повръщане, се препоръчва да се приложи процедурата описана в т. 4.2.3. Ако пациентката не желае да променя схемата, по която използва таблетките, тя трябва да вземе извънредна таблетка (таблетки) от друга опаковка.

#### **4.2.5. Как да се измести или отложи кървенето?**

Ако пациентката иска да отложи кървенето, тя трябва да продължи с употребата на активни таблетки от друга опаковка на лекарствения продукт CHLOE, без да използва плацебо-таблетките. При необходимост е възможно това да продължи до пълното изразходване на таблетките от втората опаковка. През това време е възможна появата на интерменструално кървене или прокървяване. След седемдневен интервал с използване на плацебо-таблетки, пациентката може да продължи с редовната употреба на лекарствения продукт CHLOE.

Ако пациентката желае да измести периода на кървене в друг ден от седмицата, различен от нормалната схема, тя може да бъде посъветвана да скъси началния интервал на плацебо-таблетките, вземайки ги толкова дни колкото иска. Колкото по-кратък е интервалът, толкова по-голяма е вероятността да не се появи кървене, дължащо се на прекъсването на активните таблетки, но по време на използването на следващата опаковка ще има прокървяване или интерменструално кървене (подобно, както в случая на отлагане на периода).

#### **4.2.6. Продължителност на лечението**

Продължителността на лечението зависи от тежестта на клиничната картина. По принцип лечението трябва да продължи няколко месеца.

### **4.3. Противопоказания**

Лекарствени продукти, съдържащи комбинацията естроген/гестаген не могат да се използват, ако някое от следващите състояния е диагностицирано при пациентките. Ако някои от тези състояния се проявят за първи път по време на използването им, лечението трябва да бъде прекратено незабавно.

- Наличие на венозни или артериални тромботични/тромбоемболични процеси (напр. дълбоки венозни тромбози, белодробна емболия, инфаркт на миокарда) или мозъчносъдови инциденти или тези състояния са установени в анамнезата.

- Предшестващи признаци на тромбоза – настоящи или в анамнезата (напр. преходни исхемични нарушения, ангина пекторис).

- Мигрена с фокални/огнищни неврологични симптоми в анамнезата.

- Диабет с увреждане на съдовете.



- Сериозни или множество рискови фактори, предразполагащи за развитието на венозни или артериални тромбози, също могат да са противопоказание (виж 4.4. Специални противопоказания).

- Панкреатит или същото заболяване в анамнезата, ако е свързано с хипертриглицеридемия.

- Тежко чернодробно заболяване – съществуващо в момента или в анамнезата – до възстановяване на стойностите на чернодробните функции до нормални нива.

- Предишни или съществуващи тумори на черния дроб (доброкачествени или малигнени).

- Наличие на стероидозависими тумори на половите органи или гърдите или съмнения за такива.

- Вагинално кървене с неизяснен произход.

- Бременност или съмнение за бременност.

- Кърмене.

- Свръхчувствителност към лекарствените вещества или към някое от помощните вещества.

CHLOE не се прилага при мъже.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

##### **4.4.1. Внимание**

Ако някои от описаните състояния или рискови фактори съществуват, ползата от прилагането на CHLOE трябва внимателно да бъде сравнена с потенциалният риск от неговата употреба при всяка пациентка поотделно, и тези рискове трябва да бъдат обсъдени с нея, преди тя да реши да използва този продукт. Пациентката трябва да бъде посъветвана да потърси медицински съвет ако забележи влошаване, усилване или поява на някое от описаните състояния. Лекарят ще реши дали употребата на CHLOE да продължи или да бъде прекратена.

- Нарушения на кръвообращението

Епидемиологични изследвания са показали връзка между използването на комбинирани перорални контрацептиви и увеличен риск от артериални и венозни тромбози и тромбоемболични заболявания като инфаркт на миокарда, мозъчносъдови инциденти, дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия. Тези случаи са много редки.

Венозният тромбоемболизъм (VTE), изявяващ се като дълбока венозна тромбоза и/или белодробна емболия, може да се прояви по време на употребата на комбинирани перорални контрацептиви. Честотата на VTE при жени, използващи перорални контрацептиви с ниска доза на естрогени (по-малко от 0,05 mg ethinylestradiol) е приблизително до 4 на 10 000 жени/годишно, сравнена с 0,5 до 3 на 10 000 жени/годишно, при жени, които не използват перорални контрацептиви. Случаите на VTE свързани с бременността са 6 на 10 000 бременни жени/годишно.

Много рядко тромбози локализирани в други съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни, мозъчни или очни вени или артерии са наблюдавани при жени, използващи комбинирани перорални контрацептиви. Няма етично мнение дали



разпространението на тези случаи се дължи на употребата на комбинирани перорални контрацептиви или не.

Симптомите на венозни или артериални тромботични/тромбоемболични състояния или мозъчносъдови инциденти могат да включват: едностранна болка и/или оток на долните крайници, внезапна силна болка в гръдния кош, която може да се придвижи към лявото рамо, внезапна апнея, внезапен пристъп на кашлица, всяко необичайно тежко и продължително главоболие, внезапна пълна или частична загуба на зрение, диплопия, неясен говор или афазия, вертиго, колапс с огнищни симптоми или без тях, слабост или изразена парализа, засягаща внезапно половината или част от тялото, моторни нарушения, „остър“ корем.

Рискът от венозни или артериални тромботични/тромбоемболични инциденти или този от мозъчносъдови инциденти се увеличава с:

- възрастта;
- тютюнопушенето (жени, които пушат много и напредналата възраст увеличават риска допълнително, това е вярно особено при жени, които са над 35 години);
- положителна семейна анмнеза, напр. венозна или артериална тромбоемболия при братя, сестри или родители в относително млада възраст. Ако има съмнения за наследствена предразположеност пациентката трябва да се консултира със специалист преди да вземе решение да използва комбинирани перорални контрацептиви;
- прекалена пълнота (масов индекс над  $30 \text{ kg/m}^2$ );
- дислипотеинемия;
- хипертония;
- мигрена;
- клапен дефект на сърцето;
- предсърдно мъждене;
- по-продължително обездвижване, тежка хирургична интервенция, всяка хирургична интервенция на краката, по-сериозни наранявания. При тези ситуации е подходящо да се прекъсне употребата на комбинирани перорални контрацептиви (в случай на планирани операции – поне четири седмици предварително) и да се започне използването им отново повече от две седмици след пълното възстановяване.

Няма единно мнение по отношение на възможното участие на варикозните вени и повърхностни тромбофлебита при развитието на венозна тромбоемболия.

Повишеният риск от тромбоемболия трябва да се вземе предвид през послеродовия период (виж т. 4.6. Бременност и кърмене).

Други заболявания, които се свързват с нежелани въздействия върху кръвообращението са: диабет, системен lupus erythematodes, хемолитично-уремичен синдром, хронично възпалително заболяване на тънките черва (болест на Крон или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия.

Повишаването на честотата и тежестта на мигренозните пристъпи по време на употребата на комбинирани перорални контрацептиви (това може да е предупреждение за мозъчносъдов инцидент) може да е причина за незабавното прекъсване на тяхната употреба.



Биохимичните фактори, които могат да индикират наследствено или придобито предразположение към венозни или артериални тромбози включват засилена резистентност на протеин С (APC), хиперхомоцистеинемия, антитромбин III недостатъчност, протеин С недостатъчност, протеин S недостатъчност, антифосфолипидни антитела (антикардиолипидни антитела, лупус антикоагулант).

Когато се преценява съотношението полза/риск, лекарят трябва има предвид, че съответстващото лечение на тези състояния може да намали риска от тромбоза и че рискът, свързан с бременността е по-висок от този, свързан с използването на нискодозови (< 0,05 mg ethinylstradiol) комбинирани перорални контрацептиви.

- Тумори

Повишен риск от карцином на шийката на матката е докладван при някои епидемиологични изследвания върху продължителното прилагане на комбинирани перорални контрацептиви (COC). Но и досега продължават дискусиите до каква степен този резултат може да се свърже със сексуалното поведение и други фактори като човешки папиломен вирус (HPV).

Мета-анализ на 54 епидемиологични изследвания показва слабо повишен относителен риск (RR=1,24) на диагностициране на карцином на млечната жлеза при жени, които използват COC. Този повишен риск постепенно намалява в продължение на 10 години след прекъсване на употребата на COC. Поради факта, че карцинома на млечната жлеза е рядкост при жени до 40 години, увеличаването на броя на откритите карциноми на млечната жлеза при жени, които употребяват COC в момента или са го употребявали по-рано е нисък по отношение на общия риск от това заболяване. Тези изследвания не дават доказателства за причинно-следствена връзка. Повишеният риск от карцином на млечната жлеза, наблюдаван при жени, използващи COC, може да е причинен от предишно заболяване, биологичното действие на COC или от комбинацията на тези два фактора. Карцином на млечната жлеза, диагностициран при жени, използвали преди или използващи в момента COC, обикновено е клинично по-малко разпространен отколкото при тези, които никога не се използвали COC.

Рядко е откриван доброкачествен тумор на черния дроб при жени, използващи COC и още по-рядко злокачествен тумор на черния дроб. Рядко тези тумори предизвикват животозастрашаващо кървене вътре в корема. При поява на силна болка в епигаструма, увеличен черен дроб или признаци на интраабдоминално кървене при жени, използващи COC, трябва да се има пред вид възможността за тумор на черния дроб при поставяне на диференциална диагноза.

- Други състояния

При жени, страдащи от хипертриглицеридемия или имащи тази диагноза в семейната анамнеза, е възможно повишаване на риска от панкреатит в хода на употребата на комбинирани перорални контрацептиви (COC).

Независимо от факта, че слабо повишаване на кръвното налягане е наблюдавано при много жени, използващи COC, клинично значимо повишаване е рядко. Ако все пак се развие клинично значима хипертония по време на употребата на COC по-добре е лекарят да бъде предпазлив и да прекъсне приема на комбинирания перорален контрацептив и да лекува хипертонията. Ако лекарят прецени, че е възможно приема



на СОС може да започне отново веднага след достигане на нормални стойности на кръвното налягане чрез антихипертензивна терапия.

Влошаването или извъняването за първи път на следните състояния показва връзка и с двете - използване на СОС и бременност, но доказателствата за връзка със СОС не са убедителни: жълтеница и/или пруритус свързан с холестаза, образуване на камъни в жлъчката, порфирия, системен lupus erythematosus, хемолитично-уремичен синдром, хорея на Sydenham, гестационен херпес, загуба на слуха, предизвикана от отосклероза.

Възможно е прекъсването на СОС да е неизбежно при остри и хронични нарушения на чернодробните функции за периода преди маркерите на чернодробните функции да върнат нормалните си стойности. Терапията със СОС трябва да се прекрати също и при повторна поява на холестатична жълтеница, която за първи път се е появила по време на бременност или при предишна употреба на полови стероиди.

Независимо от факта, че СОС могат да повлияят на периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателства за необходимостта от промяна на диабетичния терапевтичен режим при жени с диабет, използващи нискодозови СОС (съдържащи < 0,05 mg ethinylestradiol). При всички случаи, жени с диабет, използващи СОС трябва да се наблюдават внимателно.

Болест на Крон и улцерозен колит може да са свързани с употребата на СОС.

Понякога може да се наблюдава хлоазма, особено при жени с хлоазма гравидарум в анамнезата. Жени, предраположени към развиването на хлоазма трябва да избягват слънчевите бани и излагането на ултравиолетова светлина по време на употребата на СОС.

Причината за наскоро появили се или съществено влошени симптоми при жени страдащи от хирзутизъм, трябва да се диагностицира диференциално (тумор, синтезиращ андроген, ензимна недостатъчност на надбъбречните жлези).

#### **4.4.2. Медицински прегледи**

Преди да се използват за първи път или да започне отново употребата на комбинирани перорални контрацептиви (СОС) е необходимо да се снесе пълна анамнеза на пациентката и да се проведе медицинско изследване с оглед на противопоказанията (т. 4.3.) и предупрежденията (т. 4.4.1.). Изследването трябва да се провежда редовно. Редовната медицинска оценка е важна поради факта, че противопоказанията (напр. преходни исхемични състояния и т.н.) или рисковите фактори (напр. венозни и артериални тромбози в семейната анамнеза) могат да се проявят за първи път само по време на използването на СОС. Честотата и естеството на тези изследвания трябва да е основано на добре установени практически процедури и да е индивидуално, но по принцип те трябва да включват на първо място изследвания на кръвното налягане, гърдите, коремните и тазови органи, включително цитология на шийката на матката.

Жените трябва да бъдат информирани, че пероралните контрацептиви не ги предпазват нито от HIV инфекции (СПИН) нито от други, предавани по полов път заболявания.





#### **4.4.3. Намаляване на ефикасността**

Ефикасността на лекарствения продукт CHLOE може да се намали, напр. когато е пропусната таблетка (т.4.2.3.), в случай на гастроинтестинални разстройства (т.4.2.4.) или при едновременна употреба с други лекарствени продукти (т.4.5.1.).

#### **4.4.4. Регулиране на цикъла**

Наблюдавани са случаи на нередовно кървене (прокървяване или интерменструално кървене), предимно през първия месец, когато се използват лекарствени продукти, съдържащи комбинация от естроген/прогестаген, съответно антиандроген. Поради това е уместно да се търси причината за това нередовно кървене след адаптационен период от приблизително три цикъла.

Ако нередовното кървене продължава или се появи след период на редовни цикли, тогава е необходимо да се потърси възможна нехормонална причина и да се предприемат съответните диагностични стъпки за изключване на възможността за малигненост или бременност. Възможно е да е необходим и кюртаж.

При някои жени, кървенето през интервала на прекъсване, не се появява, ако те използват плацебо-таблетките. Ако СОС е използван в съответствие с предписанията в т. 4.2., бременност е невъзможна. В случай, че преди първото пропуснато кървене СОС не са приемани редовно или редовното кървене по време на интервала на прекъсване не се появи два пъти последователно, преди да се продължи с употребата на СОС трябва да се изключи възможността за налична бременност.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

#### **• Взаимодействия**

Взаимодействията между лекарствен продукт съдържащ комбинация от естроген/прогестаген, рел. антиандроген и други лекарствени продукти могат да доведат до кървене, дължащо се на намаляване или пълно отсъствие на контрацепция. Следните взаимодействия са описани в литературата:

*Чернодробен метаболизъм:* взаимодействия са възможни с лекарствени продукти индуциращи микрозомни ензими, което може да предизвика повишено отделяне на полови хормони (напр. фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин и също окскарбазепин, топирамат, фелбагат, ритонавир, гризеофулвин и продукти съдържащи жълт кантарион).

*Влияние върху циркулацията в черния дроб:* Някои клинични изследвания описват намалена циркулация на естрогени в черния дроб, ако се прилагат обичайните антибиотици (напр. пеницилини, тетрациклини), което може да понижи концентрацията на ethinylestradiol.

Жени, лекувани с някои от тези лекарствени продукти, трябва временно, освен CHLOE, да използват и допълнителен нехормонален метод за контрацепция. При лекарствени продукти, индуциращи микрозомни ензими, допълнителен нехормонален метод трябва да се използва по време на лечението с тези продукти и в следващите 28 дни след приключване на терапията. Жени, лекувани с антибиотици (с изключение на рифампицин и гризеофулвин) трябва да използват допълнителен нехормонален метод за контрацепция 7 дни след приключване на лечението. Ако лечението



периода на прекъсване на приема на активни таблетки CHLOE от настоящата опаковка, следващата опаковка трябва да бъде започната без обичайния интервал на употреба на плацебо-таблетки.

Естроген в комбинация с прогестаген, респ. антиандроген, както се съдържа в лекарствения продукт CHLOE, може да се намеси в метаболизма на други лекарствени продукти. Тяхната плазмена и тъканна концентрации могат да бъдат повлияни (напр. циклоспорин).

Забележка: Специализирана информация относно едновременната употреба трябва да се вземе предвид, за да се избегнат възможните взаимодействия.

- Лабораторни изследвания

Употребата на противозачатъчни стероиди може да повлияе резултатите от някои лабораторни тестове, включващи биохимичните параметри на функциите на черния дроб, бъбреци, щитовидната и надбъбречните жлези, плазмени нива на протеини (свързаните такива) напр. свързаните с кортикостероиди глобулин и липид/липопротеинови фракции, параметрите на метаболизма на въглехидратите и параметрите на коагулация и фибринолиза. Все пак, обикновено промените остават в границите на нормалните лабораторни стойности.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Употребата на CHLOE е противопоказана по време на бременност. Ако жената забременее докато използва лекарствения продукт CHLOE трябва веднага да прекрати употребата му.

Лекарственият продукт CHLOE е противопоказан също и по време на кърмене. Surproterone acetate преминава в млякото на кърмещите майки. Около 0,2% от дозата давана на майката преминава в новороденото с млякото, което отговаря на доза от около 1 µg/kg. По време на кърмене, около 0,02% от дневната доза ethinylestradiol давана на майката може да премине в новороденото с млякото.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-важните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на комбинирани перорални контрацептиви (COC) са описани в т.4.4.1.

Други нежелани лекарствени реакции, докладвани от жени, използващи CHLOE, чиято връзка с употребата на този лекарствен продукт не може да бъде нито потвърдена нито отречена, включват:

Гърди	напрежение, болка, нарастване, секреция
ЦНС	главоболие, мигрена, промяна в либидото, потиснато настроение/промени в настроението
Храносмилателна система	гадене, повръщане и други храносмилателни разстройства



Кожа и подкожни тъкани	различни кожни прояви (напр. обрив, erythema nodosum, erythema multiforme)
Женска полова система	промени във вагиналната секреция
Очи	непоносимост към контактни лещи
Необичайни клинични данни	задържане на течности, промени в телесното тегло, реакции на свръхчувствителност

#### 4.9. Предозиране

Няма данни за сериозни вредни ефекти при предозиране. Следните симптоми могат да се проявят: гадене, повръщане и – при млади момичета – леко вагинално кървене. Няма специфичен антидот и последващото лечение е симптоматично.

### 5. Фармакологични свойства

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: G03NB01 ципротерон и естрогени

Лекарственото вещество, съдържащо се в CHLOE, cyproterone acetate, потиска влиянието на андрогените, синтезирани в женския организъм. Посредством тази субстанция заболявания могат да се лекуват като се повлияват както чрез намаляване синтеза на андрогени така и чрез по-голяма чувствителност към тези хормони.

По време на използването на CHLOE, засилената функция на мастните жлези, които играят главна роля за развитието на акне и себорея, се потиска. Обикновено това води до изчезване на ефлоресценцията след 3-4 месеца лечение. Обилното омазняване на кожата и косата обикновено отшумяват по-рано. Като правило, косопадът, който често съпровожда себореята, спира. Лечението с CHLOE е показано за жени в репродуктивна възраст, при които се наблюдават умерени форми на хирзутизъм, особено леко засилено окосмяване на лицето. Резултатите са видими едва след няколко месечно лечение.

Освен описания антиандрогенен ефект, cyproterone acetate притежава и значителен прогестагенен ефект. Прилагането само на cyproterone acetate самостоятелно би довело на разстройване на цикъла, което може да се избегне посредством комбиниране с ethinylestradiol, както в CHLOE. Тази комбинация е ефикасна, ако лекарственият продукт се прилага циклично, съгласно инструкциите, описани по-горе.

Противозачатъчният ефект на CHLOE се дължи на общото действие на различни фактори, най-важни от които са потискане на овулацията и промяна в цервикалната секреция. Освен предпазването от забременяване, комбинацията от естроген/прогестаген респ. антиандроген, дава и допълнителни предимства, които независимо от негативните свойства (виж Специални противопоказания, Нежелани лекарствени реакции), могат да бъдат полезни когато се взема решение дали да се използва този метод за контрацепция или не. Цикълът е много по-редовен, менструацията често е по-малко болезнена и кървенето е по-слабо. Благодарение на това недостигът на желязо може да бъде намален. В допълнение, при високодозови комбинирани перорални контрацептиви (0,05 mg ethinylestradiol) е наблюдавано повишаване на риска от развитие на кисти на яйцниците, възпалителни заболявания на тазовите органи,



доброкачествени заболявания на гърдите и извънматочна бременност. Това все още трябва да бъде потвърдено дали е вярно или не и за нискодозовите перорални контрацептиви.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### ■ **Syproterone acetate**

#### *Абсорбция*

Syproterone acetate се абсорбира бързо и пълно след перорално приложение. Максимална серумна концентрация от 15 ng/ml се достига приблизително до 1,6 часа след приема. Бионаличността е около 88%.

#### *Разпределение*

Syproterone acetate е почти изцяло свързан с плазмения албумин. Около 3,5 – 4,0% от общата концентрация в серума е в свободна форма. Ethinylestradiol, предизвикващ увеличаване на нивото на SHBG, не влияе на свързването на syproterone acetate. Обемът на разпределение на syproterone acetate е около  $986 \pm 437$  l.

#### *Метаболизъм*

Syproterone acetate се метаболизира почти пълно. Основният метаболит в плазмата е идентифициран като 15 $\beta$ -ОН-CPA и се образува чрез цитохром P450 на ензима CYP3A4. Серумният клирънс на syproterone acetate е 3,6 ml/min/kg.

#### *Елиминиране*

Серумното ниво на syproterone acetate се понижава през две степени на елиминиране, характеризирани се с време на полуживот 0,8 часа и 2,3 – 3,3 дни. Syproterone acetate частично се елиминира в непроменена форма. Неговите метаболити се елиминират чрез урината и жлъчката в отношение 1 : 2. Времето на полуживот на метаболитите е около 1,8 дни.

#### *Постоянно ниво (steady state)*

Фармакокинетиката на syproterone acetate не се влияе от нивата на SHBG. След ежедневна употреба на продукта, нивото се повишава около 2,5 пъти и постоянно ниво се достига през втората половина на терапевтичния цикъл.

### ■ **Ethinylestradiol**

#### *Абсорбция*

Перорално приложеният ethinylestradiol се абсорбира бързо и пълно. Най-висока серумна концентрация от около 71 pg/ml се достига до 1,6 часа. По време на абсорбцията и first pass през черния дроб ethinylestradiol се метаболизира екстензивно, в резултат на което, средната бионаличност след перорално приложение е около 45% и индивидуалните стойности са в широк интервал от около 20 до 65%.

#### *Разпределение*

Ethinylestradiol е много, но не специфично, свързан със серумния албумин (приблизително 98%) и това предизвиква повишаване на серумната концентрация на SHBG. Обемът на разпределение е около 2,8 – 8,6 l/kg.

#### *Метаболизъм*

Ethinylestradiol е обект на пред-системно свързване и в стената на тънките черва и в черния дроб. Ethinylestradiol се метаболизира главно чрез арматно хидроксилиране и



така се получават голямо количество различни хидроксилирани и метилирани метаболити, тези метаболити са като свободни метаболити или свързани с глюкуронова или сярна киселини. Метаболитният клирънс е 2,3 – 7 ml/min/kg.

#### *Елиминиране*

Нивата на ethinylestradiol се понижават през две отделни фази, характеризиращи се с време на полуживот около 1 час и 10-20 часа. Непромененият ethinylestradiol не се елиминира, неговите метаболити се екскретират с урината и жлъчката в отношение 4 : 6. Времето на полуживот на метаболитите е около 1 ден.

#### *Постоянно ниво (steady state)*

Постоянно ниво се достига през втората половина на терапевтичния цикъл, когато серумните нива са 60% по-високи в сравнение с индивидуалната доза.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### *Системна токсичност*

При проучвания върху животни наблюденията на системния толеранс след многократно прилагане, не са доказали реакции на системна непоносимост, които биха спрели прилагането на лекарствения продукт при дефинираните показания.

Изследвания върху животни с цел наблюдаване на възможно изостряне на чувствителността, като ефект от прилагането на ethinylestradiol или сурпротерон ацетат, не са провеждани.

#### *Ембриотоксичност/ тератогенност*

Анализът на данните за ембриотоксичност и тератогенно влияние на продукта, съдържащ тези две лекарствени вещества, не показва тератогенен ефект, ако лекарственият продукт се прилага по време на органогенезата, преди развитието на външни полови органи. Прилагането на по-високи дози сурпротерон ацетат по време на чувствителната на хормони фаза на диференциране на половите органи (приблизително след 45 ден от бременността) може да доведе до развитието на признаци на феминизация на ембриона от мъжки род. Все пак, наблюдението на новородени момчета, които са били изложени вътреутробно на влиянието на сурпротерон ацетат не показва наличието на признаци на феминизация. Независимо от това, бременността е противопоказание за употребата на CHLOE.

#### *Генотоксичност и канцерогенност*

Стандартните тестове за генотоксичност първоначално са показали негативни резултати за сурпротерон ацетат. Обаче по-нататъшните тестове са показали, че сурпротерон ацетат предизвиква синтеза на DNA-адукти (повишена компенсаторна активност на DNA) в чернодробните клетки на плъхове и маймуни и също в прясно изолирани човешки хепатоцити, докато в чернодробните клетки на кучета не са открити DNA-адукти.

Образуването на тези DNA-адукти настъпва при експозиция, която може да се очаква при препоръчаната дозова схема за сурпротерон ацетат. Лечението с сурпротерон ацетат in vivo предизвиква увеличаване на честотата на фокални митозни, може би пре-неопластични, лезии на черния дроб при женски плъхове, при които са



наблюдавани променени клетъчни ензими, така както и повишена честота на мутации при плъхове, носители на бактериален ген, като обект на мутация.

Досега, клиничният опит и контролираните клинични проучвания не са потвърдили увеличаване на честотата на чернодробните тумори при хора. Нито изследването на канцерогенността на сурпротероне acetate върху гризачи е показало признаци на специфичен канцерогенен потенциал. Въпреки това, през цялото време не трябва да се забравя, че половите стероиди могат да подпомогнат нарастването на някои хормон-зависими тъкани и тумори.

В заключение може да се каже, че досегашните резултати не дават основание CHLOB да не се използва при хора, в съответствие с дадените индикации и препоръчаните дози.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

<b>ПОМОЩНИ ВЕЩЕСТВА</b>	<b>КОЛИЧЕСТВА</b>
<i>Активни таблетки</i>	
<i>Ядро:</i>	
Lactose monohydrate	68.800 mg
Povidone	2.000 mg
Carboxymethyl wheat starch (type A)	1.500 mg
Silica colloidal anhydrous	0.188 mg
Colloidal aluminium trioxide	0.040 mg
Magnesium stearate	0.375 mg
<i>Обвивка:</i>	
Opadry II OY-L-32901 Yellow	3.000 mg
Lactose monohydrate	
Hyromellose 2910/15	
Titanium dioxide	
Macrogol 4000	
Iron oxide yellow	
Iron oxide black	
Iron oxide red	
<i>Плацебо-таблетки</i>	
Lactose monohydrate	70.897 mg
Povidone	2.000 mg
Carboxymethyl wheat starch (type A)	1.500 mg
Silica colloidal anhydrous	0.188 mg
Colloidal aluminium oxide	0.040 mg
Magnesium stearate	0.375 mg



**6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

**6.3. Срок на годност**

3 години

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка.

**6.5. Данни за опаковката**

Блистер от прозрачно PVC/Al фолио, указание за употреба, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

28 или 3 x 28 филмирани таблетки

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

ZENTIVA a.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10, CZECH REPUBLIC

**8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт  
(подновяване на разрешението)**

Дата на последна редакция на текста: 22.09.2004

