

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХЛОЕ 0,035 mg/2 mg филмирани таблетки
CHLOE 0.035 mg/2 mg film-coated tablets

РОСПОРЕДНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Ръв. №	20060180
Разрешение №	24757 / 09-12-2013
Освободен №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка жълто-оранжева филмирана таблетка съдържа ципротеронов ацетат 2,00 mg и етинилестрадиол 0,035 mg.

Белите таблетки (плацебо) не съдържат активни вещества.

Помощно вещество: Всяка жълто-оранжева филмирана таблетка съдържа 68,8 mg лактоза монохидрат. Всяка бяла таблетка съдържа 70,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък от помощни вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблета

Външен вид:

Активни таблетки: жълто-оранжеви биконвексни филмирани таблетки.

Неактивни (плацебо) таблетки: бели биконвексни таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на умерено до тежко акне, свързано с чувствителност към андрогени (със или без себорея) и/или хирзутизъм при жени в репродуктивна възраст.

За лечение на акне Хлое трябва да се използва само след като локалната терапия или лечението със системни антибиотици са били неуспешни.

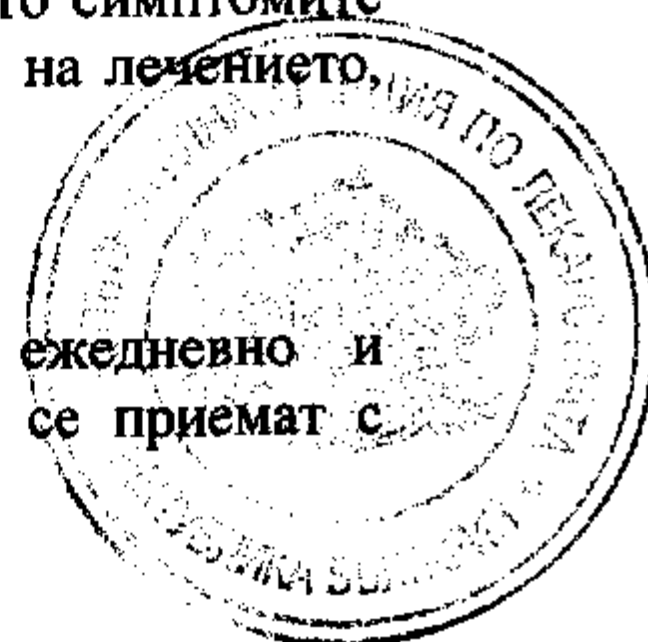
Тъй като Хлое е също и хормонален контрацептив, той не трябва да се използва в комбинация с други хормонални контрацептиви (вж. точка 4.3).

4.2. Дозировка и начин на приложение

За да се постигне очаквания терапевтичен ефект и желаната контрацептивна защита, лекарственият продукт Хлое трябва да се приема редовно. Схемата, по която се прилага Хлое, е подобна на тази, по която се прилагат повечето комбинирани перорални контрацептиви. Препоръчва се употребата на Хлое 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 Хлое може да бъде повторена.

4.2.1. Как се използва лекарственият продукт Хлое?

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 седемдневен интервал на плацебо-таблетки, през време на който се появява кървене, приблизително 2 – 3 дни 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 Хлое?

■ 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 Хлое 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 междувременно 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 Хлое.

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 Хлое, 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 Хлое.

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 употреба

Продължителността на лечението зависи от тежестта на клиничната картина. Времето до облекчаването на симптомите е най-малко три месеца. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се оценява периодично от лекуващия лекар.



Препоръчва се употребата на Хлое да продължи поне още 3-4 цикъла, след като симптомите изчезнат. Въпреки че Хлое действа също и като перорален контрацептив, не трябва да се използва само за контрацепция при жени.

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.

- Едновременна употреба с друго хормонално контрацептивно средство (вж. точка 4.1)
- Настояща или минала венозна тромбоза (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия)
- Настояща или минала артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда) или продромални състояния (напр. стенокардия и преходен исхемичен пристъп).
- Наличие или анамнеза за мозъчно-съдов инцидент
- Наличие на тежки или множествени рискови фактори за развитие на венозна или артериална тромбоза (вж. точка 4.4) като:
 - захарен диабет със съдови симптоми
 - тежка хипертония
 - тежка дислипотеинемия
- Наследствено или придобито предразположение към венозна и артериална тромбоза, като напр. резистентност към активиран протеин С (APC), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, хиперхомоцистеинемия, антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупусантикоагулант).
- Мигрена с фокални/огнищни неврологични симптоми в анамнезата.
- 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 активните вещества или към някое от помощните вещества.

Хлое не се прилага при мъже.

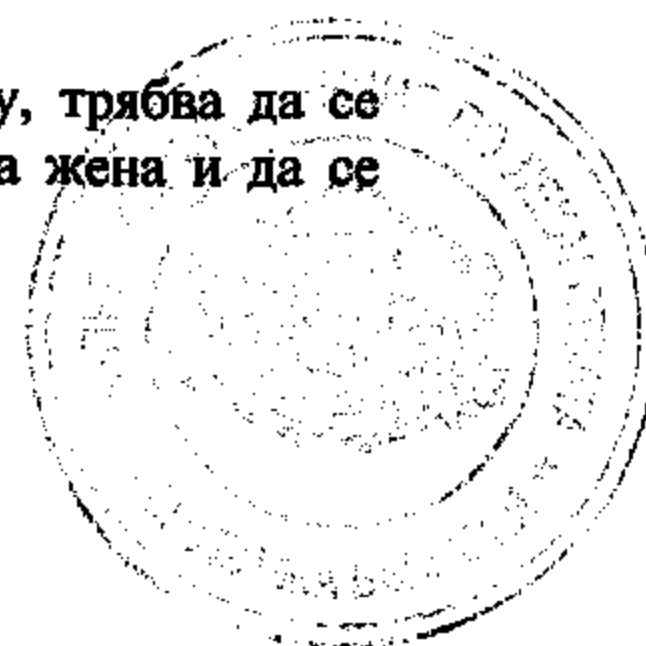
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хлое се състои от прогестогенаципротероновацетат и естрогенаетинилестрадиол и се прилага в продължение на 21 дни от месечния цикъл. Той има състав, подобен на този на комбинираните перорални контрацептиви (КОК).

Продължителност на употреба

Времето до отзвучаване на симптомите е най-малко три месеца. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се оценява периодично от лекуващия лекар (вж. точка 4.2).

Ако е налице някое от състоянията/рисковите фактори, изброени по-долу, трябва да се прецени ползата от употребата на Хлое спрямо възможните рискове за всяка жена и да се



обсъди с нея, преди тя да реши да започне да използва Хлое. В случай на влошаване, изостряне или първа поява на тези състояния или рискови фактори, жената трябва да се свърже с лекаря си. Той трябва да реши дали употребата на Хлое трябва да се прекрати.

Циркулаторни нарушения

Употребата на Хлое носи повишен риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с неизползването му. Допълнителният риск от ВТЕ е най-висок през първата година на употреба на Хлое или при подновяване или преминаване към лечение след интервал без таблетки от поне един месец. Венозната тромбоемболия може да бъде фатална в 1-2% от случаите. Честотата на ВТЕ при жени, използващи перорални контрацептиви с ниска доза на естрогени (по-малко от 0,05 mg етинилестрадиол) е приблизително до 4 на 10 000 жени/годишно, сравнена с 0,5 до 1 на 10 000 жени/годишно, при жени, които не използват перорални контрацептиви. Случаите на ВТЕ свързани с бременността са 6 на 10 000 бременности.

Епидемиологичните изследвания са показали, че честотата на ВТЕ е 1,5 до 2 пъти по-висока при жените, използващи комбинация ципротерон ацетат и етинилестрадиол, в сравнение с тези, приемащи левоноргестрелсъдържащи комбинирани перорални контрацептиви (КОК) и може да бъде подобен на риска от КОК, съдържащи дезогестрел/гестоден/дроспиренон.

Има вероятност групата потребители, използващи Хлое, да включва пациентки с вътрешно присъщ повишен сърдечно-съдов риск както при поликистичен овариален синдром.

Епидемиологичните проучвания също показват връзка между употребата на хормонални контрацептиви и повишен риск от артериален тромбоемболизъм (миокарден инфаркт, преходен исхемичен пристъп).

Извънредно редки са съобщенията за тромбоза в други кръвоносни съдове, например чернодробни, мезентериални, бъбречни, церебрални или в ретинални вени и артерии, при жени, използващи хормонални контрацептивни средства.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза или на мозъчно-съдов инцидент могат да включват: необичайна едностранна болка в крака и/или подуване, внезапна силна болка в областта на гръдния кош, със или без ирадиация към лявата ръка; внезапен задух; внезапна поява на кашлица; всяко необичайно, силно, продължително главоболие; внезапна частична или пълна загуба на зрение; диплопия; неясен говор или афазия; световъртеж; колапс с или без фокални гърчове; слабост или силно изразено изтръпване, внезапно засягащо едната страна или част от тялото; моторни нарушения; "остър" корем

Рискът от венозна тромбоемболия се увеличава с:

- напредване на възрастта;
- пушене (рискът допълнително нараства при употреба на повече цигари и увеличение на възрастта, особено при жени над 35 г. Жените над 35-годишна възраст трябва настойчиво да бъдат посъветвани да не пушат, ако искат да използват Хлое);
- положителна фамилна анамнеза (напр. венозна тромбоемболия при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако се подозира наличие на наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена към специалист за съвет, преди да се вземе решение за употреба на хормонални контрацептивни средства;
- продължително обездвижване, големи операции, операции на долните крайници или тежки травми. В тези случаи се препоръчва да се прекрати употребата на КОК (в случай на планирана операция поне четири седмици преди датата) и да не се започва отново до 2 седмици след пълното възстановяване на движението. Трябва да се има предвид прилагане на антитромботично лечение, ако употребата на Хлое не е била преустановена предварително.
- затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m²).

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или мозъчно-съдов инцидент се увеличава с:

- напредване на възрастта;



- пушене (рискът допълнително нараства при употреба на повече цигари и увеличение на възрастта, особено при жени над 35 г. Жените над 35-годишна възраст трябва настойчиво да бъдат посъветвани да не пушат, ако искат да използват Хлое);

- дислипотеинемия;

- затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m²).

- хипертония;

- мигрена;

- клапна болест на сърцето;

- предсърдно мъждене;

- положителна фамилна анамнеза (напр. артериална тромбоза при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако се подозира наличие на наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена към специалист за съвет, преди да се вземе решение за употреба на хормонални контрацептивни средства.

Други медицински състояния, свързани с нежелани циркулаторни събития, включват захарен диабет, системен лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, хронично възпаление на дебелото черво (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.

Трябва да се има предвид увеличавеният риск от тромбоемболия в пуерпериума (за информация относно "Бременност и кърмене" вж. точка 4.6).

Увеличение на честотата или тежестта на мигрената по време на употреба на Хлое (което може да е признак на цереброваскуларен инцидент) може да бъде причина за незабавно прекратяване употребата на Хлое.

Жените, които използват Хлое, следва изрично да бъдат инструктирани да се свържат със своя лекар в случай на възможни симптоми на тромбоза. В случай на подозирана или потвърдена тромбоза употребата на Хлое трябва да се преустанови. Необходимо е да се започне адекватна контрацепция, поради тератогенните ефекти на антикоагулантната терапия (кумаринови продукти).

Няма единно мнение по отношение на потенциалната роля на варикозните вени и суперфициалния тромбофлебит в развитието на венозен тромбоемболизъм.

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 нискодозирани (< 0,05 mg етинилестрадиол) 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

СОС, може да е причинен от предишно заболяване, биологичното действие на СОС или от комбинацията на тези два фактора. Карцином на млечната жлеза, диагностициран при жени, използвали преди или използващи в момента СОС, обикновено е клинично по-малко разпространен отколкото при тези, които никога не се използвали СОС.

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

Други състояния

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към глюкоза, Lapp- лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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 (СОС).

Независимо от факта, че слабо повишаване на кръвното налягане е наблюдавано при много жени, използващи СОС, клинично значимо повишаване е рядко. Ако все пак се развие клинично значима хипертония по време на употребата на СОС, по-добре е лекарят да бъде предпазлив и да прекъсне приема на комбинирания перорален контрацептив и да лекува хипертонията. Ако лекарят прецени, че е подходящо, приема на СОС може да започне отново веднага след достигане на нормални стойности на кръвното налягане чрез антихипертензивна терапия.

Влошаването или изявяването 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 нискодозирани СОС (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). 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, предразположени 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.). 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 Хлое 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. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

• Взаимодействия

Взаимодействията между лекарствен продукт съдържащ комбинация от естроген/прогестаген, респ. 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, фелбамат, 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 етинилестрадиол.

Жени, лекувани с някои от тези лекарствени продукти, трябва временно, освен Хлое, 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 съвпада с периода на прекъсване на приема на активни таблетки Хлое 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 Хлое, може да се намеси в метаболизма на други лекарствени продукти. Тяхната плазмена и тъканна концентрации могат да бъдат повишена (напр. циклоспорин) или понижена (напр. ламотрижин).

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/липопротеиновни 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 Хлое е противопоказана по време на бременност. Ако жената забременее, докато използва лекарствения продукт Хлое, трябва веднага да прекрати употребата му.

Лекарственият продукт Хлое е противопоказан също и по време на кърмене. Ципротеронови ацетат 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 етинилестрадиол, 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

Съществува повишен риск от тромбоемболия за всички жени, които използват Хлое (вж. точка 4.4).

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 Хлое, чиято връзка с употребата на този лекарствен продукт не може да бъде нито потвърдена, нито отречена, включват:

Следващата таблица обобщава нежеланите лекарствени реакции, докладвани от потребителите на комбинацията от етинилестрадиол и ципротеронов ацетат. Връзката с употребата на тази комбинация не може да бъде нито потвърдена, нито отречена. Нежеланите лекарствени реакции са разделени на групи съгласно MEDRA терминологията и тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота ((честотата не може да се определи от наличните данни)

MedDRA система, орган, клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<i>Изследвания</i>	С неизвестна честота	Промени в телесното тегло
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие
	Нечести	Мигрена
<i>Нарушения на очите</i>	Редки	Непоносимост към контактни лещи
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Гадене
	Нечести	Повръщане
	С неизвестна честота	Други храносмилателни нарушения



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Различни кожни прояви (например обрив, erythema nodosum, erythema multiforme)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Задържане на урина
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Напрежение и болка в гърдите
	Нечести	Уголемяване на гърдите
	Редки	Промени във вагиналната секреция, или секреция от гърдите
Психични нарушения	Чести	Потиснато настроение, промени в настроението
	Нечести	Промяна в либидото
Съдови нарушения	Редки	Тромбоемболизъм

Следните сериозни нежелани реакции се съобщават при жени, използващи комбинация от етинилестрадиол и ципротерон ацетат, които се обсъждат в т. 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“:

- Венозни тромбоемболични нарушения
- Артериални тромбоемболични нарушения

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8 1303 София, тел.: + 359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

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.

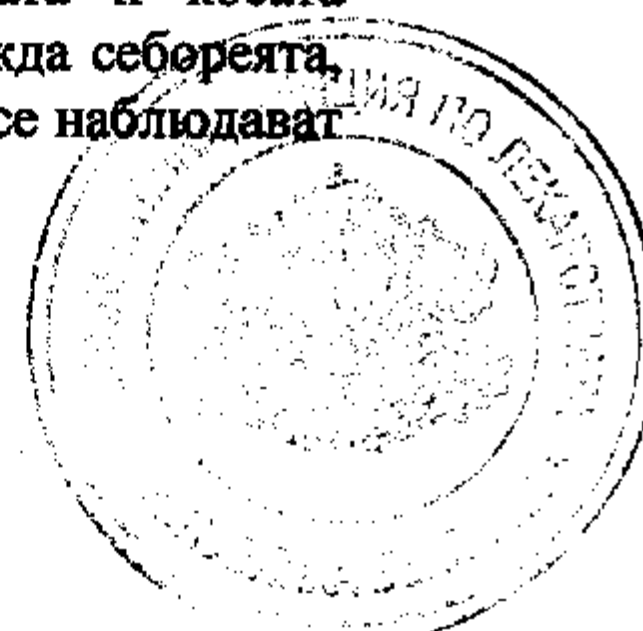
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ципротерон и естрогени
АТС код: G03HB01

Активното вещество, съдържащо се в Хлое, ципротеронов ацетат, потиска влиянието на андрогените, синтезирани в женския организъм. Посредством това активно вещество 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 Хлое, 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 Хлое 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, ципротеронов ацетат притежава и значителен прогестагенен ефект. Прилагането само на ципротеронов ацетат самостоятелно би довело на разстройване на цикъла, което може да се избегне посредством комбиниране с етинилестрадиол, както в Хлое. Тази комбинация е ефикасна, ако лекарственият продукт се прилага циклично, съгласно инструкциите, описани по-горе.

Противозачатъчният ефект на Хлоесе 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 етинилестрадиол) е наблюдавано понижаване на риска от развитие на кисти на яйчниците, 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 нискодозираните перорални контрацептиви.

5.2. Фармакокинетични свойства

■ Ципротеронов ацетат

Абсорбция

Ципротероновият ацетат 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

Ципротероновият ацетат е почти изцяло свързан с плазмения албумин. Около 3,5 – 4,0% от общата концентрация в серума е в свободна форма. Етинилестрадиол, предизвикващ увеличаване на нивото на SHBG, не влияе на свързването на ципротеронов ацетат. Обемът на разпределение на ципротеронов ацетат е около 986 ± 437 l.

Метаболизъм

Ципротероновият ацетат се метаболизира почти пълно. Основният метаболит в плазмата е идентифициран като 15 β -ОН-CPA и се образува чрез цитохром P450 на ензима CYP3A4. Серумният клирънс на ципротеронов ацетат е 3,6 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумното ниво на ципротеронов ацетат се понижава през две степени на елиминиране, характеризирани се с време на полуживот 0,8 часа и 2,3 – 3,3 дни. Ципротероновият ацетат 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 ципротеронов ацетат 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.

■ Етинилестрадиол

Абсорбция

Перорално приложеният етинилестрадиол 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 първо преминаване през черния дроб етинилестрадиол 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

Етинилестрадиол 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



Етинилестрадиол е обект на пред-системно свързване и в стената на тънките черва и в черния дроб. Етинилестрадиол се метаболизира главно чрез ароматно 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 етинилестрадиол се понижават през две отделни фази, характеризиращи се с време на полуживот около 1 час и 10-20 часа. Непромененият етинилестрадиол 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 етинилестрадиол или ципротеронов 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 ципротеронов 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 ципротеронов ацетат не показва наличието на признаци на феминизация. Независимо от това, бременността е противопоказание за употребата на Хлое.

Генотоксичност и канцерогенност

Стандартните тестове за генотоксичност първоначално са показали негативни резултати за ципротеронов ацетат. Обаче по-нататъшните тестове са показали, че ципротеронов ацетат предизвиква синтеза на DNA-адукти (повишена компесаторна 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 препоръчваната дозова схема за ципротеронов ацетат. Лечението с ципротеронов ацетат *in vivo* предизвиква увеличаване на честотата на фокални/огнищни, 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 ципротеронов ацетат 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 Хлое да не се използва при хора, в съответствие с дадените индикации и препоръчаните дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1. Списък на помощните вещества

Активни таблетки:

Ядро: лактоза монохидрат; повидон; карбоксиметил нишесте(тип А); силициев диоксид, колоиден, безводен; алуминиев оксид, колоиден; магнезиев стеарат.

Обвивка: Opadry® II OY-L-32901 Yellow, пречистена вода.

Плацебо-таблетки: лактоза монохидрат DCL 15, повидон (PVP K 25), карбоксиметил нишесте тип А (Explotab®); силициев диоксид, колоиден, безводен (Aerosil 200®); алуминиев оксид, колоиден, магнезиев стеарат, пречистена вода.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

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, листовка, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

28 или 3 x 28 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy
102 37 Prague 10, Чешка република

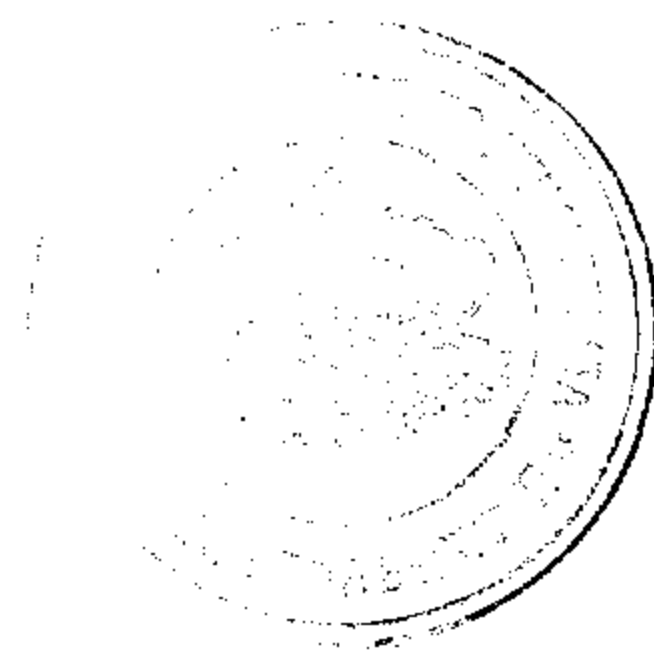
8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060180

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28.04.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



Август 2013

