МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-003132/08- 02 05 17
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Хлое®

Регистрационный номер: ЛСР-003132.

Торговое наименование: Хлое®.

Группировочное наименование: ципротерон + этинилэстрадиол.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка желто-оранжевого цвета содержит:

Активные вещества: ципротерона ацетат 2 мг и этинилэстрадиол 0,035 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро – лактозы моногидрат, повидон, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, алюминия оксид коллоидный, магния стеарат;

оболочка – краситель Опадрай II Желтый OY-L-32901 (Opadry II Yellow OY-L-32901) (лактозы моногидрат, гипромеллоза 2910, титана диоксид, макрогол 4000, железа оксид желтый, железа оксид черный, железа оксид красный, вода очищенная).

Каждая таблетка белого цвета (плацебо) содержит:

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, алюминия оксид коллоидный, магния стеарат.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки желто-оранжевого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки (плацебо) – круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антиандроген + эстроген.

Код АТХ: G03HB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия препарата обусловлен входящими в его состав антиандрогенными активными веществами: ципротерона ацетатом, имеющим стероидное строение, и эстрогеном – этинилэстрадиолом, которые оказывают благоприятный эффект на

симптомы гиперандрогении у женщин. Ципротерона ацетат обладает способностью конкурентно связываться с рецепторами природных андрогенов (тестостерон, дигидроэпиандростерон, андростендион и др.), образующихся в небольших количествах в организме женщины, главным образом в надпочечниках, яичниках и коже. Блокируя рецепторы андрогенов в органах-мишенях, уменьшает клинические проявления легких форм гирсутизма и андрогенизации у женщин. Таким образом, становится возможным лечение заболеваний, обусловленных повышенным образованием андрогенов или специфической чувствительностью к этим гормонам.

На фоне приема ципротерона ацетата снижается усиленная деятельность кожных сальных желез, которая играет важную роль в возникновении угревой сыпи и себореи. Через 3-4 месяца терапии это обычно приводит к исчезновению имеющейся сыпи. Чрезмерная жирность волос и кожи исчезает еще раньше. Также уменьшается выпадение волос, часто сопровождающее себорею.

Наряду с антиандрогенными свойствами, ципротерона ацетат обладает гестагенной активностью, имитирующей свойства гормона желтого тела. Он, как и другие лекарственные средства с гестагенной активностью, угнетает секрецию гипофизом гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию, что обусловливает его контрацептивный эффект.

Этинилэстрадиол усиливает центральное и периферическое влияние ципротерона ацетата на овуляцию, повышает вязкость секрета шейки матки, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки и способствует обеспечению надежного контрацептивного эффекта.

На фоне приема комбинации ципротерона ацетата + этинилэстрадиола цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшатся интенсивность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии.

Фармакокинетика

Ципротерона ацетат

Абсорбция

После приема внутрь ципротерона ацетат полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,6 ч и составляет 15 нг/мл. Биодоступность составляет 88 %.

Распределение

Ципротерона ацетат практически полностью связывается с альбумином плазмы крови, приблизительно 3,5-4 % находится в свободном состоянии. Поскольку связывание с

белками плазмы крови неспецифично, изменения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), не влияют на фармакокинетику ципротерона ацетата. Кажущийся объем распределения (V_d) ципротерона ацетата составляет примерно 986 ± 437 л.

Метаболизм

Биотрансформация происходит путем гидроксилирования и конъюгирования с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и образованием основного метаболита – 15β-гидрокси-ципротерона ацетата.

Выведение

Общий плазменный клиренс составляет 3,6 мл/мин/кг. Фармакокинетика ципротерона ацетата двухфазна, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 0,8 ч и 2,3 сут соответственно для первой и второй фазы. Выводится преимущественно в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении 3:7, небольшая часть – в неизмененном виде через кишечник. $T_{1/2}$ для метаболитов ципротерона ацетата составляет 1,7 сут. С грудным молоком выделяется до 0,2 % дозы ципротерона ацетата.

Равновесная концентрация (C_{ss})

ГСПГ не влияет на фармакокинетику ципротерона ацетата. При ежедневном применении препарата его концентрация в плазме крови увеличивается примерно в 2,5 раза, достигая C_{ss} во второй половине цикла лечения.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. В процессе всасывания и «первичного прохождения» через печень этинилэстрадиол подвергается интенсивному метаболизму, что обусловливает биодоступность равную примерно 45 %, и ее значительную межиндивидуальную вариабельность, составляющую около 20-65 %. После приема внутрь C_{max} составляет примерно 80 пг/мл и достигается через 1,7 ч.

Распределение

Связь с белками (альбумином) плазмы крови высокая (приблизительно 98 %). Этинилэстрадиол индуцирует увеличение концентрации ГСПГ в плазме крови. V_d составляет примерно 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному конъюгированию в слизистой оболочке тонкого кишечника и в печени. Этинилэстрадиол первично метаболизируется путем ароматического гидроксилирования, при этом образуются разнообразные

гидроксилированные и метилированные метаболиты, представленные как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами.

Выведение

Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола варьируется от 5 мл/мин/кг. Фармакокинетика этинилэстрадиола двухфазна, с $T_{1/2}$ 1-2 ч и приблизительно 20 ч соответственно для первой и второй фазы. Этинилэстрадиол выводится из организма в виде метаболитов, $T_{1/2}$ метаболитов составляет около 24 ч: около 40 % выводится почками, 60 % - через кишечник. С грудным молоком выделяется до 0,02 % дозы этинилэстрадиола.

Равновесная концентрация

C_{ss} достигается во второй половине цикла лечения, когда плазменные концентрации выше на 60 % по сравнению с индивидуальными дозами.

Показания к применению

- Лечение андрогензависимых форм акне средней степени тяжести и тяжелой степени (с себореей или без себореи) и/или гирсутизма у женщин репродуктивного возраста.

Для лечения акне препарат Хлое® следует применять только при неэффективности местной терапии или применения системных антибиотиков.

Так как препарат обладает контрацептивным эффектом, он не должен применяться в сочетании с другими гормональными контрацептивными средствами.

Противопоказания

- Одновременное применение с другим гормональным контрацептивом;
- тромбозы (венозные и артериальные) или тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, например, инсульт);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. стенокардия, транзиторные ишемические атаки) в настоящее время или в анамнезе;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. осложненные пороки клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия, дислипопротеинемия тяжелой степени, подострый бактериальный эндокардит, длительная иммобилизация, оперативные вмешательства на нижних конечностях, нейрохирургические операции, обширные травмы, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м^2);

- выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, например, резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия и наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипиновых антител, волчаночного антикоагулянта);
- наличие в анамнезе во время предшествующих беременностей идиопатической желтухи и/или сильного зуда, связанного с холестазом; отосклероза с ухудшением слуха; герпеса;
- сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
- тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе или выраженные нарушения функции печени не ранее чем через 6 месяцев после нормализации показателей функции печени;
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);
- гормонозависимые злокачественные опухоли или подозрение на них, в т.ч. опухоли молочной железы или половых органов (в т.ч. в анамнезе);
- кровотечения из влагалища неясной этиологии;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе);
- наличие в анамнезе мигрени, которая сопровождалась очаговой неврологической симптоматикой;
- серповидно-клеточная анемия;
- период грудного вскармливания;
- беременность или подозрение на нее;
- врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Если какое-либо из этих состояний развивается впервые на фоне применения препарата, препарат должен быть немедленно отменен.

Комбинация ципротерона ацетат + этинилэстрадиол не предназначена для применения у мужчин.

С осторожностью

Если какие-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу в каждом индивидуальном случае:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников; избыточная масса тела с индексом массы тела менее 30 кг/м^2; дислипопротеинемия; контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; неосложненные заболевания клапанов сердца;
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; флебит поверхностных вен;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени легкой и средней степени тяжести при нормальных показателях функциональных проб печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, заболевания желчного пузыря, порфирия, хорея Сиденгама).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Комбинация ципротерона ацетат + этинилэстрадиол противопоказана во время беременности.

Если беременность выявляется во время приема комбинации ципротерона ацетат + этинилэстрадиол, препарат следует сразу же отменить. Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска пороков развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, или при случайном приеме препаратов, содержащих половые гормоны, в ранние сроки беременности.

Ципротерона ацетат проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата Хлое® противопоказано в период грудного вскармливания. Около 0,2 % от полученной матерью суточной дозы ципротерона ацетата попадает с молоком ребенку, находящемуся на грудном вскармливании, что соответствует дозе около 1 мкг/кг. 0,02 % от полученной матерью суточной дозы этинилэстрадиола может попадать с молоком ребенку, находящемуся на грудном вскармливании.

Способ применения и дозы

Препарат Хлое® не следует применять только с целью контрацепции. С целью контрацепции препарат можно применять только у женщин с андрогензависимыми заболеваниями (с акне с себореей или без себореи; и/или гирсутизмом).

Для достижения ожидаемого терапевтического эффекта и обеспечения надежной контрацептивной защиты комбинацию ципротерона ацетат + этинилэстрадиол следует принимать регулярно. Если до начала приема комбинации ципротерона ацетат + этинилэстрадиол применялся какой-либо гормональный контрацептивный препарат, его прием должен быть прекращен. Схема приема препарата аналогична рекомендованной при применении большинства комбинированных пероральных контрацептивов (КОК).

Для лечения андрогензависимых заболеваний (таких как акне, себорея, гирсутизм) длительность приема определяется тяжестью заболевания и ответом на лечение. В основном лечение проводится в течение нескольких месяцев. Время до облегчения симптомов заболевания составляет не менее трех месяцев. Ответ на лечение угревой сыпи и себореи обычно происходит быстрее ответа на лечение гирсутизма. Потребность в продолжении лечения должна оцениваться периодически лечащим врачом.

В случае неэффективности или недостаточного эффекта от проводимой терапии:

- при тяжелой степени акне или себореи в течение не менее 6 месяцев ;
- при гирсутизме в течение не менее 12 месяцев следует пересмотреть терапевтический подход.

В случае появления рецидива через несколько недель или месяцев после завершения терапии можно провести повторный курс лечения. В случае возобновления приема препарата (после четырехнедельного перерыва и более) следует учитывать повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (см. также раздел «Особые указания» и «С осторожностью»).

Препарат принимают внутрь по 1 таблетке в сутки. Таблетку принимают, не разжевывая, и запивают небольшим количеством жидкости. Время приема препарата не играет роли, однако последующий прием следует производить в один и тот же выбранный час, предпочтительнее после завтрака или ужина.

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных препаратов в предыдущем месяце.

Прием препарата Хлое® начинают в 1-й день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения), используя таблетку соответствующего дня недели из календарной упаковки. Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

Ежедневный прием препарата осуществляют, используя таблетки из календарной упаковки последовательно по направлению нанесенной на фольгу стрелки, пока не будут

приняты все таблетки. После окончания приема 21 таблетки желто-оранжевого цвета из календарной упаковки, необходимо в последующие 7 дней принимать оставшиеся таблетки белого цвета. В течение последних 7 дней лечебного цикла (28 дней), должно возникнуть менструальноподобное кровотечение «отмены». Кровотечение «отмены» обычно начинается на 2-3 день приема таблеток плацебо (белых) и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки. Следующую упаковку необходимо начинать на следующий день после полностью завершенного приема всех таблеток из предыдущей упаковки, независимо продолжается кровотечение или нет.

При переходе с комбинированных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или трансдермального контрацептивного пластыря).

Прием таблеток следует начинать на следующий день после приема последней «активной» таблетки предыдущего препарата (т.е. без перерыва в приеме). Также можно начать прием позже, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней «неактивной» таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Далее по описанной выше схеме.

Прием препарата Хлое® следует начинать в день удаления вагинального кольца или контрацептивного пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантаты, внутриматочная терапевтическая система с высвобождением гестагена).

При переходе с «мини-пили» прием препарата Хлое® можно начинать без перерыва.

При применении инъекционных форм контрацептивов прием препарата Хлое® начинают со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция.

При переходе с имплантата или внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена – в день удаления контрацептивов.

Во всех случаях необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата.

После аборта (в том числе самопроизвольного) в первом триместре беременности женщина может начать прием препарата немедленно. В этом случае женщина не нуждается в дополнительных методах контрацепции.

После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта (в том числе самопроизвольного) во II триместре беременности прием препарата следует начинать на 21-28 день после родов или аборта. Если прием начат позднее, необходимо использовать

дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата.

Если женщина жила половой жизнью до начала приема препарата Хлое®, то сначала следует исключить беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных «активных» таблеток

Пропущенную таблетку женщина должна принять как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время. При опоздании менее 12 ч надежность контрацепции не снижается. Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч, надежность контрацепции может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск к 7-дневному периоду приема «неактивных» таблеток, тем больше вероятность наступления беременности. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней;
- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции требуются 7 дней непрерывного приема препарата.

Соответственно могут быть даны следующие рекомендации в зависимости от недели, когда пропущена таблетка, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки больше 36 часов):

Первая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующая таблетка принимается в обычное время. Дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

Вторая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время.

При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

Третья неделя приема препарата

Риск наступления беременности повышается из-за предстоящего перерыва в приеме «активных» таблеток, однако, если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. При приеме пропущенных таблеток руководствуйтесь пунктами 1 или 2.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся «активные» таблетки из текущей упаковки. Следующую упаковку следует начать сразу же. Наступление кровотечения «отмены» маловероятно, пока не закончатся «активные» таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток.
2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв на 7 или менее дней (включая день пропуска таблетки) и затем начать прием «активных» таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблетки, и затем во время приема «неактивных» (белых) таблеток у нее нет кровотечения «отмены», необходимо исключить беременность.

Допускается принимать не более двух таблеток в один день!

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

Если у женщины была рвота в пределах от 3 до 4 ч после приема препарата, абсорбция активных веществ может быть неполной. В этом случае необходимо ориентироваться на рекомендации при пропуске таблетки в зависимости от недели приема препарата, указанные выше. При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции.

Прекращение приема

Прием препарата Хлое® можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата Хлое® и подождать естественного менструального кровотечения.

Дети и подростки

Препарат Хлое® показан только после наступления менархе (установления регулярного менструального цикла).

Дополнительная информация для некоторых групп пациенток

Пациентки в постменопаузе

Не применимо. Препарат Хлое® не показан после наступления менопаузы.

Пациентки с нарушениями функции печени

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

Пациентки с нарушениями функции почек

Препарат Хлое® специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких пациенток.

Побочное действие

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения, которая определялась по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – мигрень; частота неизвестна – ухудшение течения эпилепсии.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – непереносимость контактных линз.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, боль в животе; нечасто – рвота, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, крапивница, хлоазма; частота неизвестна – узловатая эритема, мультиформная эритема.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – увеличение массы тела; редко – снижение массы тела.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – задержка жидкости.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – боль/болезненность в молочных железах, нагрубание молочных желез, метроррагия; нечасто – увеличение молочных желез; редко – выделения из влагалища, выделения из молочных желез; частота неизвестна – ациклические кровянистые выделения/кровотечения*.

Нарушения психики: часто – подавленное настроение, перепады настроения; нечасто – снижение либидо; редко – повышение либидо; частота неизвестна – ухудшение течения эндогенной депрессии.

Нарушения со стороны сосудов: редко – тромбоэмболия; частота неизвестна – повышение артериального давления.

*В ходе пострегистрационных исследований сообщалось о болезненных менструальноподобных кровотечениях и об отсутствии менструальноподобных кровотечений, частоту которых оценить не удалось.

При приеме комбинации ципротерона ацетат + этинилэстрадиол могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения.

Сообщалось о следующих серьезных нежелательных явлениях у женщин, применяющих КОК (к которым относится препарат Хлое®):

- венозные тромбоэмболические нарушения;
- артериальные тромбоэмболические нарушения;
- цереброваскулярные нарушения;
- повышение артериального давления (АД);
- гипертриглицеридемия;
- нарушения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность;
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);
- нарушение функциональных показателей печени;
- хлоазма;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека;
- наступление или ухудшение состояний, для которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время предшествующей беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом; болезнь Крона; язвенный колит; рак шейки матки;
- нарушение зрения;
- головокружение;
- панкреатит;
- холецистит;
- частота диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, повышена весьма незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинно-следственная связь

возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена. Дополнительную информацию смотрите в разделе «Противопоказания» и «Особые указания».

Лабораторные тесты

Использование КОК может оказать влияние на результаты лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на концентрацию белков плазмы крови, например, кортикостероид-связывающий глобулин (КСГ), а также на липидный/липопротеиновый состав крови, показатели углеводного обмена и показатели свертывающей системы крови. Обычно отклонения остаются в пределах диапазона нормальных лабораторных значений. Увеличение СОЭ (скорости оседания эритроцитов) может наблюдаться без наличия какого-либо заболевания. Сообщалось о повышении концентрации меди и сывороточного железа в плазме крови, а также о повышении активности щелочной фосфатазы лейкоцитов.

Прочие метаболические функции

В редких случаях могут возникать нарушения метаболизма фолиевой кислоты и триптофана.

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось.

Симптомы: тошнота, рвота, незначительное влагалищное кровотечение.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на препарат Хлое®

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

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

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

фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Вещества с различным влиянием на клиренс препарата Хлое®

При совместном применении с препаратом Хлое® многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

Влияние комбинаций эстрогена и прогестагена на другие лекарственные препараты

Комбинации эстрогена и прогестагена (к которым относится препарат Хлое®) могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

Другие формы взаимодействия

Применение таких препаратов, как препарат Хлое®, может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры печени, функцию щитовидной железы, функцию надпочечников и почек, концентрацию протеинов в плазме крови (например, глобулина, связывающего кортикостероиды, фракцию липидов/липопротеидов), параметры коагуляции и фибринолиза, углеводный обмен. Эти изменения, как правило, остаются в пределах нормальных физиологических значений.

Особые указания

Препарат Хлое® не следует применять только с целью контрацепции. С целью контрацепции препарат можно применять только у женщин с андрогензависимыми заболеваниями.

Перед началом применения препарата Хлое® необходимо провести общемедицинское обследование (в т.ч. молочных желез и цитологическое исследование эпителия шейки матки), исключить беременность, нарушения со стороны свертывающей системы крови. При длительном применении препарата профилактические контрольные обследования необходимо проводить каждые 6 месяцев.

При наличии факторов риска следует тщательно оценить потенциальный риск и ожидаемую пользу от терапии и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата.

При утяжелении, усилении или при первом проявлении любого их этих состояний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Применение комбинации ципротерона ацетат + этинилэстрадиол приводит к повышению риска развития ВТЭ, по сравнению с риском у женщин, не принимающих препарат. Дополнительный риск ВТЭ является наиболее высоким в течение первого года применения КОК, или при возобновлении приема после перерыва длительностью 4 недели и более. Приблизительная частота ВТЭ при приеме низкодозированных КОК (меньше 50 мкг этинилэстрадиола) составляет до 4 на 10 000 женщин в год в сравнении с 0,5-1 на 10 000 женщин, не принимающих КОК. При этом частота ВТЭ при приеме КОК меньше, чем частота ВТЭ, связанная с беременностью (6 на 10 000 беременных женщин в год). ВТЭ в 1-2 % случаев может иметь летальный исход.

Эпидемиологические исследования показали, что частота ВТЭ от 1,5 до 2 раз выше у женщин, принимающих комбинацию ципротерона ацетат + этинилэстрадиол, в сравнении с КОК, содержащими левоноргестрел, и аналогична для КОК, содержащих дезогестрел/гестоден/дроспиренон.

У пациенток с синдромом поликистозных яичников существует повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ВТЭ, проявляющаяся в виде тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии, может произойти при применении любых КОК.

Крайне редко сообщалось о тромбозе других сосудов, а именно вен и артерий печени, брыжейки, почек, головного мозга или сетчатки, у лиц, принимающих гормональные контрацептивы.

Симптомы тромбоза глубоких вен включают: односторонний отек нижней конечности или отек вдоль вены на нижней конечности, боль или болезненность в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии: внезапная необъяснимая одышка или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть

истолкованы неверно как признаки менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекции дыхательных путей).

Пациентка должна быть предупреждена, что при развитии симптомов венозного или артериального тромбоза следует немедленно обратиться к врачу.

Артериальная тромбоэмболия (АТЭ) может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда.

Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела; внезапная спутанность сознания, дезориентация и дизартрия; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с приступом судорог или без него. *Другие признаки окклюзии сосудов:* внезапная боль, отек и слабое посинение конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, сдавливание, тяжесть, чувство сжатия или распирания груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, левую верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

АТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них (например, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, обширные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией и др.) следует рассматривать возможность их взаимного усиления. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. В этом случае прием препарата Хлое® противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Риск развития *венозных тромбоэмболических осложнений* повышается:

- с увеличением возраста;
- при курении (при интенсивном курении и с увеличением возраста риск дополнительно повышается, особенно у женщин старше 35 лет. Женщинам старше 35 лет следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения, если они хотят принимать препарат Хлое®);
- при отягощенном семейном анамнезе (т.е. при наличии в анамнезе случаев ВТЭ в относительно молодом возрасте у родителей или близких родственников). В случае

подозрения на наследственную предрасположенность женщине следует проконсультироваться со специалистом;

- при длительной иммобилизации, оперативных вмешательствах на нижних конечностях, нейрохирургических операциях или обширной травме. В этих ситуациях необходимо прекратить применение препарата (в случае плановой операции не менее, чем за 4 недели), и не возобновлять его до истечения двух недель после полного восстановления двигательной активности. Если применение препарата Хлое® не было прекращено заранее, следует рассмотреть вопрос об антитромботической терапии;
- при ожирении (индекс массы тела более 30 кг/м^2).

Риск развития *артериальных тромбоэмболических осложнений* или *цереброваскулярных нарушений* повышается:

- с увеличением возраста;
- при курении (при интенсивном курении и с увеличением возраста риск дополнительно повышается, особенно у женщин старше 35 лет. Женщинам старше 35 лет следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения, если они хотят принимать препарат Хлое®);
- при подостром бактериальном эндокардите;
- при дислипопротеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при мерцательной аритмии;
- при фибрилляции предсердий;
- при отягощенном семейном анамнезе (т.е. при наличии в анамнезе случаев артериального тромбоза в относительно молодом возрасте у родителей или близких родственников). В случае подозрения на наследственную предрасположенность женщине следует проконсультироваться со специалистом.

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

Необходимо учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Увеличение частоты или тяжести приступов мигрени во время применения препарата Хлое® (что может быть предвестником цереброваскулярных нарушений) является основанием для немедленной отмены препарата.

В отношении потенциальной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ единого мнения нет.

Биохимические факторы, которые могут указать на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включают: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).

При оценке отношения риск/польза, врачу следует учитывать, что соответствующее лечение основной патологии может снизить риск тромбоза. Женщинам, принимающим препарат Хлое®, следует разъяснить необходимость своевременного сообщения лечащему врачу о случае развития возможных симптомов тромбоза. В случае тромбоза или подозрения на его возникновение, лечение препаратом Хлое® следует прекратить. Учитывая тератогенность антикоагулянтов (кумаринов), следует начать применение альтернативных методов контрацепции.

Другие состояния

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

Хотя у многих женщин, принимавших КОК, наблюдалось незначительное повышение АД, о клинически значимом повышении АД (выше 140/90 мм рт. ст.) сообщалось редко. При возникновении стойкой артериальной гипертензии препарат Хлое® необходимо отменить и назначить соответствующую гипотензивную терапию. Прием препарата может быть продолжен при нормализации показателей АД.

При возникновении нарушений функции печени может потребоваться временная отмена препарата Хлое® до нормализации лабораторных показателей. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК оказывают влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, обычно нет необходимости корригировать дозу гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом. Тем не менее эта категория пациенток должна находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Если у женщин с гирсутизмом симптомы развились недавно или значительно усилились, при проведении дифференциального диагноза следует учитывать другие причины, такие как андрогенпродуцирующая опухоль, врожденная дисфункция коры надпочечников.

На фоне приема КОК иногда могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев терапии. Поэтому оценку любых нерегулярных кровотечений следует проводить только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, то должны быть рассмотрены негормональные причины и осуществлены адекватные диагностические мероприятия для исключения злокачественных новообразований (в том числе и диагностическое выскабливание полости матки) или беременности.

В некоторых случаях кровотечение «отмены» может не развиваться во время приема «неактивных» (белых) таблеток. При нерегулярном приеме таблеток или при отсутствии двух кровотечений «отмены» подряд следует исключить беременность до продолжения приема препарата.

Возможно изменение результатов кожных аллергических проб, снижение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови. В связи с тем, что контрацептивное действие в полной мере проявляется к 7 дню от начала приема препарата, в первую неделю рекомендуются дополнительные негормональные методы контрацепции.

Применять препарат после родов при отсутствии грудного вскармливания рекомендуется только после завершения первого нормального менструального цикла.

Лечение необходимо прекратить за 3 месяца до планируемой беременности.

При диарее и рвоте контрацептивный эффект снижается (не прекращая приема препарата, необходимо использовать дополнительные негормональные методы контрацепции).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Связь с приемом КОК не доказана. Остается спорным вопрос, в какой степени эти находки связаны со скринингом патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы (РМЖ),

диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть обусловлено не только ранней диагностикой РМЖ, но и биологическим действием половых гормонов или сочетанием этих двух факторов. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии РМЖ, чем у женщин, никогда их не применявших.

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

Лабораторные тесты

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

Снижение эффективности

Контрацептивная эффективность препарата Хлое® может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, желудочно-кишечных расстройствах или в результате лекарственного взаимодействия.

Состояния, требующие консультации врача

- Какие-либо изменения в состоянии здоровья, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах «Противопоказания» и «С осторожностью»;
- локальное уплотнение в молочной железе;
- одновременное применение других лекарственных препаратов (см. также «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- если ожидается длительная иммобилизация (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за 4 недели до предполагаемой операции);
- необычно сильное кровотечение из влагалища;

- пропущена таблетка в первую неделю приема препарата и был половой контакт за 7 или менее дней до этого;
- отсутствие очередного кровотечения «отмены» два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать прием таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом);
- женщина должна прекратить прием таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Хлое® не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой. По 21 таблетке желто-оранжевого цвета, покрытых пленочной оболочкой вместе с 7 таблетками белого цвета (плацебо) в блистере из ПВХ/А1. По 1 или 3 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Чешская Республика.

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика.

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Произведено:

1. Лаборатории Макорс, З.и. Плен де Иль, Рю де Кайотт, 89000 Оксерр, Франция.

2. Лабораториос Леон Фарма с.а., Пром. зона Наватехера, Ля Вальина с/н, 24008 Вильякиламбре (Леон), Испания.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.

Специалист по регистрации



Сим Т.В.