МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-003132- 211218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Хлое®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

лекарственная форма, дозировка

Лаборатории Макорс, Франция
Лабораториос Леон Фарма с.а., Испания

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 211218 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**Противопоказания** Применение пероральных контрацептивных препаратов (КОК), в том числе комбинации ципротерон+этинилэстрадиол, противопоказано при наличии любого из состояний/заболеваний или факторов риска, перечисленных ниже: • венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе; • артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда и инсульт; или

Старая редакция	Новая редакция
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/м2); • 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	продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия); • выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); • наличие выраженных или множественных факторов риска ВТЭ или АТЭ (курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более, длительная иммобилизация, обширная травма, любая операция на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическое оперативное вмешательство, осложненные пороки клапанов сердца, фибрилляция предсердий) или одного серьезного фактора риска, такого как: – неконтролируемая артериальная гипертензия; – сахарный диабет с диабетической ангиопатией; – тяжелая дислипопротеинемия; • мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе; • острые и тяжелые заболевания печени (включая нарушения экскреторной

Старая редакция	Новая редакция
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.	системы, такие как синдромы Дубина-Джонсона и Ротора) до нормализации показателей функции печени; • опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; • диагностированные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; • кровотечение из половых путей неясного генеза; • наличие в анамнезе во время предшествующей беременности идиопатической желтухи и/или сильного зуда, связанного с холестазом; отосклероза с ухудшением слуха или герпеса; • серповидно-клеточная анемия; • беременность (в том числе предполагаемая); • период грудного вскармливания; • гиперчувствительность к ципротерону и/или этинилэстрадиолу, и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата; • совместное применение с другими гормональными контрацептивными препаратами; • совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир или

Старая редакция	Новая редакция
Комбинация ципротерона ацетат + этинилэстрадиол не предназначена для применения у мужчин.	комбинацию этих веществ (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»); • непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Если любое из этих заболеваний/состояний/факторов риска возникает на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить. Препарат Хлое® не предназначен для применения у мужчин.
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	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Влияние других лекарственных средств на комбинацию ципротерон+этинилэстрадиол*** Возможно взаимодействие комбинации ципротерон+этинилэстрадиол с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что в свою очередь может приводить к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта препарата. Женщинам, получающим терапию такими препаратами в дополнение к приему препарата Хлое® рекомендуется временно использовать альтернативный

Старая редакция	Новая редакция
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,	негормональный (например, барьерный) метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и еще в течение 28 дней после их отмены. Если применение препарата – индуктора микросомальных ферментов печени продолжается после приема последней таблетки препарата из текущей упаковки, следует начинать прием таблеток из новой упаковки без обычного 7-дневного перерыва. Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения и сохраняться в течение 4 недель после отмены терапии препаратом-индуктором. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. ***Вещества, увеличивающие клиренс комбинации ципротерон+этинилэстрадиол (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов)***: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный. ***Вещества, уменьшающие клиренс комбинации ципротерон+этинилэстрадиол (ингибиторы ферментов)***

Старая редакция	Новая редакция
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.	Клиническая значимость потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов неизвестна. Сопутствующее применение мощных ингибиторов изофермента системы цитохрома P450 CYP3A4 может увеличивать концентрацию в плазме эстрогена или прогестагена, или и того, и другого. Эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сут в сочетании с приемом КОК, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно. ***Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации ципротерон+этинилэстрадиол*** При совместном применении комбинации ципротерон+этинилэстрадиол многие ингибиторы протеазы ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. ***Влияние комбинации ципротерон+этинилэстрадиол на другие лекарственные препараты*** Комбинация эстрогена и прогестагена (как и препарат Хлое®) может влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению концентрации в плазме крови и тканях (например, циклоспорина) или снижению (например, ламотриджина).

Старая редакция	Новая редакция
	Вследствие влияния КОК на толерантность к глюкозе, может измениться потребность в гипогликемических препаратах. Клинические данные показывают, что этинилэстрадиол ингибирует клиренс субстратов CYP1A2, вызывая снижение концентрации в плазме крови (например, теофиллина) или умеренное увеличение (например, тизанидина). ***Фармакодинамическое взаимодействие*** Совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов и противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир в сочетании с рибавирином или без, может повысить риск увеличения активности АЛТ. В случае необходимости проведения противовирусной терапии, пациентка должна быть переведена на альтернативные методы контрацепции (негормональные или контрацептивы, содержащие только гестаген). Возобновить прием комбинации ципротерон+этинилэстрадиол можно не раньше, чем через 2 недели после окончания курса противовирусной терапии. ***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

Старая редакция	Новая редакция
	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,	**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. Если какие-либо из состояний, заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинации ципротерон+этинилэкстрадиол в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до начала приема препарата. В случае усугубления, усиления или первого проявления любого из этих

Старая редакция	Новая редакция
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.	состояний/заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении терапии препаратом. *Риск развития ВТЭ и АТЭ* Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания отмечаются редко. Применение комбинации ципротерон+этинилэстрадиол создает повышенный риск развития ВТЭ, частота ВТЭ в 1,5-2 раза выше, чем при приеме левоноргестрелсодержащих КОК и, возможно, сходна при применении других КОК, содержащих в качестве прогестагена дезогестрел, гестоден или дроспиренон. Риск развития ВТЭ максимален в первый год приема препарата, повышенный риск отмечается при возобновлении применения комбинации ципротерон+этинилэстрадиол после перерыва в 4 недели и более. У пациенток с синдромом поликистозных яичников имеется повышенный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

Старая редакция	Новая редакция
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	Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза. Симптомы ТГВ: односторонний отек нижней конечности или по ходу вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов в пораженной нижней конечности. Симптомы ТЭЛА: затрудненное 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 других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний (например, инфекция дыхательных путей). АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, сильная или продолжительная головная боль без видимой причины, одно- или двухсторонняя потеря

Старая редакция	Новая редакция
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.	зрения; проблемы с речью и пониманием; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот. Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. АТЭ может оказаться жизнеугрожающей и привести к летальному исходу. У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из факторов следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием комбинации ципротерон+этинилэстрадиол противопоказан. Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального), тромбоэмболии или

Старая редакция	Новая редакция
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;	цереброваскулярных нарушений повышается: – с возрастом; – у курящих женщин (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно в возрасте старше 35 лет); – при наличии семейного анамнеза (например, ВТЭ или АТЭ у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема комбинации ципротерон+этинилэстрадиол; – при ожирении (с ИМТ более 30 мг/м^2); – при дислипопротеинемии; – при артериальной гипертензии; – при мигрени; – при заболеваниях клапанов сердца; – при фибрилляции предсердий; – в случае длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях, в области таза, нейрохирургической операции или общей травмы. В этих случаях следует прекратить применение комбинации ципротерон+этинилэстрадиол (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и возобновить

Старая редакция	Новая редакция
–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/м2). 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;	прием только через две недели после полного восстановления мобильности женщины; – нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде. Увеличение частоты и тяжести мигрени (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) во время применения комбинации ципротерон+этинилэстрадиол является основанием для немедленного прекращения приема препарата. *Другие состояния* У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК. Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления (АД) наблюдалось у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение отмечалось редко. Тем не менее, если во время приема препарата развивается стойкое клинически значимое повышение АД, следует прекратить прием препарата Хлое® и

Старая редакция	Новая редакция
– 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	начинать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения 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.

Старая редакция	Новая редакция
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	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. 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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	необходимо использовать дополнительные негормональные методы контрацепции). *Опухоли* Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Длительное применение комбинации эстрогена и прогестагена еще больше может увеличить этот риск. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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. *Повышение активности АЛТ* В ходе проведения клинических исследований с участием пациентов, проходящих курс терапии вирусного гепатита С и принимающих комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир в сочетании с рибавирином или без, повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано значительно чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиол-содержащие КОК. *Снижение эффективности* Контрацептивная эффективность препарата Хлое® может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, желудочно-

Старая редакция	Новая редакция
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	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; – совместное 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.

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
прием таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом); – женщина должна прекратить прием таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза.	
Условия хранения Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте!	**Условия хранения** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.