

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Елоин 0,02 mg / 3 mg филмирани таблетки

Eloine 0.02 mg / 3 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26090309
Разрешение №	8057 / 09. 03. 2010
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

24 светлорозови филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,020 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*) (като бетадексов клатрат) (*betadex clathrate*) и 3 mg дроспиренон (*drospirenone*).

Помощно вещество: лактоза 46 mg.

4 бели филмирани плацебо таблетки:

Таблетката не съдържа активни вещества.

Помощно вещество: лактоза 50 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Активната таблетка е светлорозова, кръгла, с изпъкнала повърхност, от едната страна маркирана с буквите "DS" в правилен шестоъгълник.

Плацебо таблетката е бяла, кръгла, с изпъкнала повърхност, от едната страна маркирана с буквите "DP" в правилен шестоъгълник.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

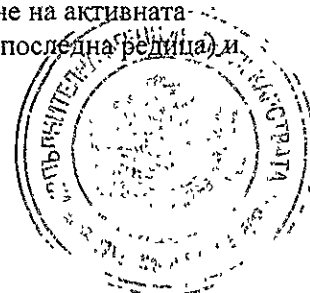
Перорална контрацепция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: перорално приложение.

Как да приемате Елоин

Таблетките трябва да се вземат всеки ден по едно и също време, ако е необходимо с малко течност, по реда указан върху блистера. Вземането на таблетките е последователно. Взема се една таблетка дневно в 28 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва в деня след вземане на последната таблетка от предната опаковка. Кървене поради прекратено приемане на активната съставка обикновено се появява 2-3 дни след започване на плацебо таблетките (последна редица) и може да не е свършило преди започване на следващата опаковка.



Как да започнете да приемате Елоин

- Без предходно хормонално контрацептивно приложение (през изминалия месец)

Приемът на таблетките трябва да започне в Ден I-ви от естествения месечен цикъл на жената (т.е. първия ден от нейното менструално кървене).

- Смяна от друг комбиниран перорален контрацептивен метод (combined oral contraceptive, COC) (комбинирано перорално контрацептивно хапче, вагинален пръстен или трансдермален пластир)

Жената трябва да започне да приема Елоин в деня след обичайния интервал за нейния предхождащ комбиниран контрацептивен метод, през който не приема таблетки или е на плацебо таблетки. В случай, че е бил използван вагинален пръстен или трансдермален пластир жената трябва да започне да приема Елоин по възможност в деня на отстраняването му, но не по-късно от деня, в който би било следващото поставяне.

- Смяна от метод само с прогестоген (хапче само с прогестоген, инжекция, имплантант) или с прогестоген-доставяща вътрематочна система (IUS)

Жената може да премине във всеки ден от периода на прием на хапче само с прогестоген (от имплантант или вътрематочна система в деня на изваждането, от инжекционна форма, когато трябва да се прилага следващата инжекция), но при всички тези случаи трябва да бъде посъветвана да прилага и бариерен метод през първите 7 дни от приемане на таблетките.

- След аборт в първите три месеца на бременността

Жената може да започне веднага. Когато прави това, тя не трябва да взема допълнителни противозачатъчни мерки.

- След раждане или аборт във вторите три месеца на бременността

Жената следва да бъде посъветвана да започне приемането през ден 21 до 28 след раждането или аборта във второто тримесечие на бременността. Когато започне по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителен бариерен метод през първите 7 дни. В същото време, ако вече е имала полов контакт, трябва да бъде изключена бременност преди действителното започване на COC или жената трябва да изчака първия си менструален период.

За кърмачки, вж. точка 4.б.

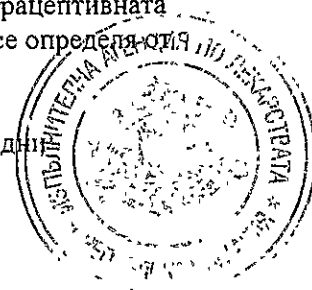
Поведение при пропуснати таблетки

Плацебо таблетките от последната (4-та) редица от блистера, могат да бъдат игнорирани. В същото време, те трябва да бъдат изхвърлени, за да се избегне по невнимание удължаване на периода на приемане на плацебо таблетки. Следният съвет касае само **пропуснати активни таблетки**:

Ако жената е закъсняла с **по-малко от 12 часа** във вземането на която и да е таблетка, контрацептивната защита не отслабва. Жената следва да приеме таблетката веднага щом се сети и следващата таблетка следва да бъде приета в обичайното време.

Ако е закъсняла с **повече от 12 часа** във вземането на която и да е таблетка, контрацептивната защита може да бъде отслабена. Поведението при пропуснати таблетки може да се определя от я следните две основни правила:

1. приемането на таблетки никога не трябва да бъде прекратявано за повече от 4 дни



2. нужни са 7 дни непрекъснат прием на таблетки, за да се постигне адекватно потискане на оста хипоталамус-хипофиза-яйчници.

В ежедневната практика, следователно, може да се даде следния съвет:

- Ден 1-7

Жената следва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом се сети, дори ако това означава да приеме две таблетки едновременно. След това ще продължи да приема таблетките в обичайното време. Освен това, през следващите 7 дни следва да се прилага бариерен метод, например с презерватив. Ако е имала полов контакт в предходните 7 дни, трябва да се има пред вид, че съществува вероятност да е забременяла. Колкото повече таблетки са пропуснати и колкото по-близо са те до фазата с плацебо таблетки, толкова по-голям е рискът от бременност.

- Ден 8-14

Жената следва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом се сети, дори ако това означава да приеме две таблетки едновременно. След това ще продължи да приема таблетките в обичайното време. При положение, че жената е приемала таблетките правилно през периода от 7 дни преди първата пропусната таблетка, няма нужда да взема допълнителни противозачатъчни мерки. В същото време, ако е пропуснала повече от 1 таблетка, жената следва да бъде посъветвана да използва допълнителни предпазни мерки 7 дни.

- Ден 15-24

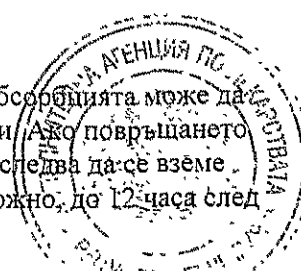
Рискът от намалена надеждност е непосредствен поради предстоящата фаза на плацебо таблетки. В същото време, чрез коригиране на схемата за прием на таблетките, намалената противозачатъчна защита все още може да бъде предотвратена. Като се съблюдава една от следните две възможности, няма нужда да се прилага допълнително противозачатъчна защита, при положение, че през периода от 7 дни преди първата пропусната таблетка жената е вземала таблетките правилно. Ако обаче това не е така, тя следва да премине към първата от двете възможности, като прилага и допълнителни предпазни мерки през следващите 7 дни.

1. Жената следва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом се сети, дори ако това означава да приеме две таблетки едновременно. След това тя ще продължи да взема таблетките в обичайното време докато използва всички активни таблетки. 4-те таблетки от последната редица трябва да се игнорират. Веднага следва да се започне следващата блистер опаковка. Малко вероятно е да получи кървене поради прекратено приемане на активната съставка преди свършването на таблетките от активната част на втората опаковка, но може да получи зацапване или внезапно кървене в дните, когато приема таблетки.
2. Жената също така може да бъде посъветвана да преустанови приемането на активни таблетки от текущата блистерна опаковка. Тогава тя трябва да взема плацебо таблетки от последната редица в продължение на не повече от 4 дни, включително дните, когато тя е пропуснала таблетки, и след това да продължи със следващата блистерна опаковка.

Ако жената пропусне таблетки и след това няма кървене поради прекратено приемане на активната съставка във фазата, когато е на плацебо таблетки, трябва да се има пред вид, че съществува възможност за забременяване.

Съвет в случай на стомашно-чревни смущения

В случай на тежки стомашно-чревни смущения (напр. повръщане или диария), абсорбцията може да не е била пълна и следва да се предприемат допълнителни контрацептивни мерки. Ако повръщането се появи до 3-4 часа след приемане на активна таблетка, колкото може по-скоро следва да се вземе нова (заместваща) таблетка. Новата таблетка следва да се вземе, ако това е възможно, до 12 часа след



обикновения час на вземане на таблетка. Ако минат повече от 12 часа, следва да се даде съвет за пропуснатата таблетка, аналогичен на този в точка 4.2 "Поведение при пропуснати таблетки". Ако жената не желае да промени своя нормален график на вземане на таблетки, тя трябва да вземе допълнителната таблетка(и) от друга блистерна опаковка.

Как да забавите появата на кървене поради прекратено приемане на активната съставка

За да забави появата на кървене, жената би следвало да продължи с друга блистерна опаковка Елоин без да взема плацебо таблетките от текущата опаковка. Удължаването може да продължи колкото е желателно, до свършване на активните таблетки във втората опаковка. През периода на удължаване жената може да получи внезапно кървене или зацапване. При това положение редовното приемане на Елоин се възстановява след фазата с плацебо таблетките.

За да измести редовното кървене в друг ден от седмицата, различен от този, в който е свикнала при съществуващия график на приемане на таблетки, тя може да бъде посъветвана да скъси предстоящата фаза на плацебо таблетки с толкова, колкото желае. Колкото по-кратък е интервалът, толкова по-голям е рискът тя да не получи внезапно кървене или зацапване при приемането на следващата опаковка (точно както при забавяне появата на кървене).

4.3 Противопоказания

Комбинираните перорални контрацептиви (СОС) не трябва да се използват при наличие на някое от изброените по-долу състояния. Ако някое от тези състояния се появи за първи път при прилагане на СОС, приемането на лекарствения продукт следва незабавно да бъде преустановено.

- Венозна тромбоза, съществуваща или анамнестична (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Артериална тромбоза, съществуваща или анамнестична (напр. инфаркт на миокарда) или продромални състояния (напр. ангина пекторис и преходен исхемичен пристъп)
- Цереброваскуларен инцидент, съществуващ или анамнестичен
- Наличие на тежък(и) или множествен(и) рисков(и) фактор(и) за артериална тромбоза:
 - захарен диабет със съдова симптоматика
 - тежка хипертония
 - тежка дислиппротеинемия
- Наследствено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза, като APC-резистентност, антитромбин-III-дефицит, протеин С дефицит, протеин S дефицит, хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант)
- Панкреатит или анамнеза за такъв, ако е свързан с тежка хипертриглицеридемия
- Съществуващо или анамнестично тежко чернодробно заболяване при положение, че чернодробните функционални стойности не са се върнали към норма
- Тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност
- Съществуващи или анамнестични чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени)
- Доказано или суспектно злокачествено заболяване повлияно от полови хормони (например на гениталиите или гърдите)
- Недиагностицирано вагинално кървене
- Анамнестична мигрена с огнищна неврологична симптоматика
- Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества във филмираната таблетка Елоин

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако е налице някое от условията/рисковете споменати по-долу, ползата от прилагането на СОС трябва да бъде преценена съответно с възможните рискове за всяка отделна жена и да се обсъди с нея



преди жената да реши дали ще започне да използва продукта. При влошаване, обостряне или първа проява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената би следвало да се консултира с лекар. При това лекарят би следвало да реши дали СОС трябва да бъде преустановено.

- Циркулаторни нарушения

Използването на всеки комбиниран перорален контрацептив е свързано с повишен риск от венозен тромбоемболизъм (VTE) в сравнение с тези жени, които не използват такива препарати. Повишеният риск от VTE е най-висок през първата година, в която жената използва комбиниран, перорален контрацептив.

Резултатите от епидемиологични проучвания показват, че честотата на VTE при жени с неизвестни рискови фактори за VTE, използвали перорални контрацептиви с ниско съдържание на естроген (<0,05 mg етинилестрадиол) е в границите от 20 случая на 100 000 жени-години (за левоноргестрел съдържащи „второ“ поколение СОС) до 40 случая на 100 000 жени-години (за дезогестрел/гестоден съдържащи „трето“ поколение СОС). За сравнение при неизползващите подобна контрацепция жени честотата е 5 до 10 случая на 100 000 жени-години и 60 случая на 100 000 бременности. VTE свършва фатално при 1-2% от случаите.

Данните от едно голямо, проспективно 3-разклонено групово проучване показаха, че честотата на VTE при жени със или без други рискови фактори за VTE, които са използвали етинилестрадиол / дроспиренон 0,03 mg / 3 mg е в същите граници, както и при използващите левоноргестрел съдържащи СОС и други СОС (различни други СОС търговски марки). Рискът от VTE при Елоин е неизвестен понастоящем.

Епидемиологичните проучвания показват също, че има връзка между използването на комбинирани СОС и повишения риск от артериален (миокарден инфаркт, преходен исхемичен пристъп) тромбоемболизъм.

Изключително рядко при използващи перорални контрацептиви се наблюдава тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни, церебрални или ретинални вени и артерии. Няма общо съгласие относно съществуването на връзка между появата на тези събития и използването на хормонални контрацептиви.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия или съдовомозъчен инцидент могат да включват:

- необикновена едностранна болка в крака и/или подуване
- внезапна силна болка в гърдите, с или без радиация към лявата ръка
- внезапен задух
- внезапно започнала кашлица
- всяко необичайно, тежко и продължително главоболие
- внезапна частична или пълна загуба на зрение
- диплопия
- провлечен говор или афазия
- световъртеж
- колапс с или без огнищни гърчове
- слабост или изразено изтръпване, внезапно засягащо една част или една страна от тялото
- двигателни смущения
- „остър“ корем.

Рискът от венозен тромбоемболизъм като усложнение при прилагащи СОС нараства с

- напредване на възрастта
- положителна фамилна анамнеза (венозен тромбоемболизъм някога в братя и сестри или родители в относително ранна възраст). Ако има съмнения за наследствено предразположение,



жената трябва да бъде насочена към специалист за консултация преди да реши дали ще използва СОС.

- продължително обездвижване, голяма операция, каквато и да е операция на краката или голяма травма. При тези ситуации е уместно приемането на хапчето да се преустанови (в случай на елективна хирургия не по-малко от четири седмици предварително) и да не се възстановява преди да са изминали две седмици от пълното раздвижване. Трябва да се прецени започване на антитромботично лечение, ако хапчетата не са били преустановени предварително.
- затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m²)
- няма общо съгласие относно възможната роля на разширените вени и повърхностен тромбоемболит в началото или прогресирането на венозна тромбоза.

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или мозъчносъдови инциденти при използващи СОС се повишава с:

- напредване на възрастта
- тютюнопушене (жени на възраст над 35 години трябва да бъдат сериозно предупреждавани да не пушат, ако искат да прилагат СОС)
- дислипипотеинемия
- хипертония
- мигрена
- затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m²)
- положителна фамилна анамнеза (артериален тромбоемболизъм някога в братя и сестри или родители в относително ранна възраст). Ако има съмнения за наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена към специалист за консултация преди да реши дали ще използва СОС.
- заболяване на сърдечните клапи
- предсърдно трептене

Наличието на сериозни рискови фактори или множествени рискови фактори съответно за венозна или артериална болест, също може да представлява противопоказание. Възможността да се провежда антикоагулантно лечение също следва да се вземе пред вид. Използващите СОС би следвало да бъдат специално насочени за консултация със своя лекар при поява на възможни симптоми на тромбоза. При суспектна или потвърдена тромбоза, използването на СОС трябва да бъде преустановено. Следва да се започне адекватна алтернативна контрацепция, поради тератогенност на антикоагулантното лечение (кумарини).

В периода след раждането трябва да се има пред вид повишеният риск от тромбоемболизъм (за информация относно „Бременност и кърмене“, вж. точка 4.6).

Други медицински състояния, които се свързват с нежелани реакции от страна на съдовата система са захарен диабет, системен лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром и хронично чревно възпаление (болест на Крон или улцеративен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.

Повишената честота на тежка мигрена при приложение на СОС (която може да е продромално явление за мозъчно-съдово събитие) може да бъде причина за незабавно преустановяване на СОС.

- Тумори

При някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от цервикален карцином при продължително употребявали СОС (повече от 5 години), но продължават да съществуват противоречия за степента, до която подобни находки са резултат от сексуално поведение и други фактори като човешки папилома вирус (HPV).

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има леко повишен относителен риск (RR = 1,24) от рак на гърдата при жени, които използват СОС. Повишеният риск постепенно спада в хода на 10-годишно проследяване след спиране приложението на СОС. Тъй като рискът на гърдата се

среща рядко при жени на възраст под 40 години, повишеният брой диагностицирани с рак на гърдата при лекувани към момента или преди това с СОС е малък по отношение на общия риск от карцином на гърдата. Тези проучвания не дават данни за наличие на причинно-следствена връзка.

Наблюдаваният модел на повишен риск най-вероятно се дължи на по-ранната диагноза на карцином на гърдата при използващите СОС, биологичния ефект на СОС или комбинация от двете.

Карциномът на гърдата, диагностициран при използващите някога СОС, е по-слабо напреднал от клинична гледна точка отколкото карциномите диагностицирани при никога неупотребяващите СОС. В редки случаи при използващи СОС са наблюдавани доброкачествени чернодробни тумори, а още по-рядко и злокачествени чернодробни тумори. В изолирани случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи коремни кръвоизливи. Чернодробен тумор следва да се има пред вид в диференциално-диагностичен план при силна болка в горните етажи на корема, уголемяване на черния дроб или белези на интра-абдоминален кръвоизлив при жени на СОС.

При употребата на високодозови СОС (50 µg етинилестрадиол) рискът от рак на ендометриума и яйчниците е намален. Дали това се отнася и за нискодозовите СОС остава да бъде потвърдено.

- Други условия

Прогестин компонентът на Елоин е алдостеронов антагонист със свойства, позволяващи запазването на калия. В повечето случаи не се очаква повишение в нивата на калий. При клинично проучване обаче, при някои пациенти с леко до средно тежко бъбречно увреждане и едновременно приложение на запазващи калий лекарствени продукти, серумните нива на калий леко, но не значимо, се повишават при приемане на дроспиренон. Поради това е препоръчително да се проверява серумния калий при първия лечебен цикъл на пациенти с бъбречна недостатъчност и серумен калий преди лечението към горната граница на нормата и особено при съпровождащо лечение с лекарствени продукти, запазващи калий. Вж. също точка 4.5.

При употреба на СОС жени с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за такава могат да бъдат с повишен риск за панкреатит.

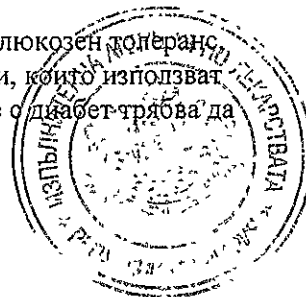
Макар че има съобщения за леко повишение на кръвното налягане при много жени на СОС, клинично значимите случаи на повишение са редки. Само при тези редки случаи е оправдано незабавното преустановяване приема на СОС. Ако при използване на СОС и предхождаща хипертония, постоянно или значително повишени стойности на кръвното налягане не се повлияват задоволително от провеждано антихипертензивно лечение, СОС трябва да бъдат спрени. Ако се сметне за уместно, използването на СОС може да бъде възстановено при постигане с антихипертензивно лечение на нормални стойности на кръвното налягане.

Съобщава се за появата или влошаването на следните състояния при бременност и използване на СОС, като данните за връзка с прилагането на СОС са неубедителни: жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестазата; жлъчни камъни; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Сиденхам; гестационен херпес; свързана с отосклероза загуба на слуха.

При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на ангиоедем.

Остро или хронично увреждане на чернодробната функция може да наложи прекратяване употребата на СОС до нормализиране на маркерите на чернодробната функция. Появата отново на холестатична жълтеница и/или свързан с холестаза сърбеж, които преди са се появявали при бременност или предходна употреба на полови хормони, налагат преустановяване употребата на СОС.

Макар че СОС могат да повлияят на периферната инсулинова резистентност и глюкозен толеранс, няма данни за необходимост от промяна на терапевтичната схема при диабетици, които използват ниски дози СОС (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). Въпреки това жените с диабет трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено в началото на приложение на СОС.



Съобщава се за влошаване на ендогенна депресия, на епилепсия, на болест на Крон и улцеративен колит при употреба на СОС.

Понякога може да се развие хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма на бременността. Жени със склонност към хлоазма трябва да избягват излагане на слънчеви или ултравиолетови лъчи, когато приемат СОС.

Всяка светло розова таблетка от този лекарствен продукт съдържа 46 mg лактоза в една таблетка, всяка бяла таблетка съдържа 50 mg. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактаза дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, които са на диета без лактоза, трябва да имат пред вид това количество.

Медицински преглед/консултация

Преди да се започне прилагането отново на Елоин трябва да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна) и да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се прави физикален преглед, като се имат пред вид противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Жената трябва да бъде още инструктирана внимателно да прочете листовката за пациента и да се придържа към дадените съвети. Честотата и характера на прегледите трябва да се основава на установените правила в практиката и да бъдат индивидуално съобразени с всяка отделна жена.

Жените трябва да бъдат уведомени, че пероралните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други полово предавани болести.

Намалена ефикасност

Ефикасността на СОС може да се намали в случай като пропусната активна таблетка (вж. точка 4.2), стомашно-чревни смущения при вземане на активни таблетки (вж. точка 4.2) или съпровождащо лечение (вж. точка 4.5).

Намален контрол на месечния цикъл

При всички СОС може да се появи кървене извън нормалното (зацапване или внезапни пристъпи на кървене), особено през първите месеци на употреба. Поради това оценката на каквито и да е нередовни пристъпи на кървене има смисъл едва след интервал на адаптация от около три цикъла.

Ако нередовното кървене продължава или се появи след предходно нормален цикъл, тогава трябва да се търсят нехормонални причини и са показани адекватни диагностични действия за изключване на злокачествено заболяване или бременност. Те могат да включват и кюртаж.

При някои жени може да не се появи кървене поради прекратено приемане на активната съставка по време на фазата на плацебо таблетките. Ако СОС е било приемано според указанията, представени в точка 4.2, малко вероятно е жената да е бременна. При все това, ако СОС не е било приемано според тези указания преди първото липсващо кървене поради прекратено приемане на активната съставка или ако това стане два пъти, трябва да се изключи бременност преди да продължи използването на СОС.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Трябва да се прочете лекарствената информация на съпровождащото лечение, за да се идентифицират потенциални взаимодействия.

- Влияние на други лекарствени продукти върху Елоин



Взаимодействия между перорални контрацептиви и други лекарствени продукти могат да причинят кървене поради прекратено приемане на активната съставка и/или неуспешна контрацепция. В литературата се съобщава за следните взаимодействия.

Чернодробен метаболизъм

Взаимодействия могат да се наблюдават с лекарствени продукти, които индуцират чернодробни ензими и които могат да повишат клирънс на полови хормони (напр. феноитин, барбитурати, карбамазепин, рифампицин, бозентан и лекарствени продукти за лечение на HPV (напр. ритонавир, невирапин) и също така окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и продукти съдържащи билката жълт кантарион (*hypericum perforatum*)). Максимална ензимна индукция обикновено се наблюдава до 10 дни, но може да продължи поне 4 седмици след преустановяване на лечението.

Взаимодействие с ентерохепаталното кръвообръщение

Неуспешна контрацепция се наблюдава и при лечение с антибиотици, като пеницилини и тетрациклини. Механизмът на този ефект не е изяснен.

Управление

Жените на краткотрайно лечение с някой от споменатите по-горе класове лекарствени продукти или отделни активни съединения (индуциращи чернодробните ензими лекарствени продукти), с изключение на рифампицин, трябва временно да използват бариерен метод в допълнение към СОС, т.е. в периода на едновременното прилагане на продуктите и 7 дни след преустановяването им.

При жени на рифампицин трябва да се прилага бариерен метод в допълнение към СОС, докато се приема рифампицин и 28 дни след прекратяване на лечението с него.

При жени на продължително лечение с индуциращи чернодробните ензими активни съединения, препоръчително е прилагането на друг надежден, нехормонален метод за контрацепция.

Жени на лечение с антибиотици (с изключение на рифампицин, виж по-горе) трябва да използват бариерен метод до 7 дни след преустановяване на лечението с тях.

Ако едновременното прилагане на лекарствени продукти продължи след свършване на активните таблетки в текущата опаковка СОС, плацебо таблетките трябва да се пропуснат и веднага да се започне следващата СОС опаковка.

Основните метаболити на дроспиренон в плазмата при хора се генерират без участието на цитохром Р450 системата. Инхибиторите на тази ензимна система, следователно, е малко вероятно да повлияят метаболизма на дроспиренон.

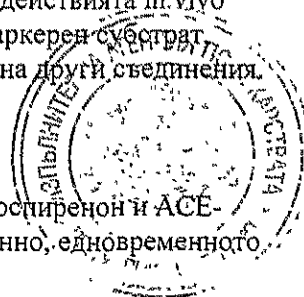
- Влияние на Елоин върху други лекарствени продукти

Пероралните контрацептиви могат да повлияят на метаболизма на други активни съставки. Съответно могат да се повишат (напр. циклоспорин) или понижат (напр. ламотрижин) плазмените и тъканни концентрации.

Според резултатите от проучванията на ефектите на потискане *in vitro* и взаимодействията *in vivo* при жени доброволци използващи омепразол, симвастатин и мидазолам като маркерен субстрат, малко вероятни са въздействия на дроспиренон в доза 3 mg върху метаболизма на други съединения.

- Други взаимодействия

При пациенти без бъбречна недостатъчност едновременното приложение на дроспиренон и ACE-инхибитори или НСПВС няма значим ефект върху серумния калий. Същевременно, едновременното



приложение на Елоин и алдостеронов антагонист или запазващ калий диуретик не е било проучвано. В този случай през първият цикъл на лечение трябва да се изследва серумния калий. Вж. също точка 4.4.

- **Лабораторни изследвания**

Използването на контрацептивни стероиди може да промени резултатите от определени лабораторни изследвания, включително биохимични параметри на чернодробна, щитовидна, надбъбречна и бъбречна функция, плазмените нива на (носителите) протеините, напр. кортикостероид-свързващия глобулин и липидни/липопротеинни фракции, параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри на кръвосъсирването и фибринолизата. Промените обикновено остават в нормалните лабораторни граници. Дроспиренон причинява повишена плазмена активност на ренин и плазмен алдостерон, индуцирани от неговата слаба антиминералкортикоидна активност.

4.6 Бременност и кърмене

Елоин не е показан по време на бременност.

Ако при използване на Елоин се развие бременност, препаратът следва незабавно да бъде спрян. Обстойни епидемиологични проучвания не показват нито съществуването на повишен риск, нито риск от родилни дефекти при деца, родени от майки, които са вземали СОС преди бременността, нито тератогенни ефекти при приемане по грешка на СОС по време на бременност.

Проучванията върху животни показват съществуването на нежелани реакции по време на бременност и кърмене (вж. точка 5.3). Според резултатите от тези проучвания с животни не могат да се изключат нежелани реакции, причинени от хормоналното действие на активните вещества. В същото време, опитът като цяло с СОС по време на бременност не показва съществуването на практика на нежелани реакции при хора.

Съществуващите данни по отношение използването на Елоин по време на бременност са твърде ограничени, за да позволят правенето на изводи за негативен ефект на Елоин върху бременността, здравето на плода или новороденото. Засега няма съответни епидемиологични данни.

Кърменето може да бъде повлияно от СОС, тъй като те могат да намалят количеството и да променят състава на кърмата. Поради това използването на СОС би следвало като цяло да не се препоръчва на кърмачки, докато те не престанат изцяло да кърмят. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити могат да се екскретират в кърмата при използване на СОС. Тези количества могат да засегнат детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

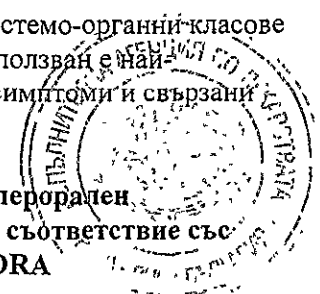
Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не се повлиява способността за шофиране и работа с машини при използване на СОС

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са били наблюдавани при използване на Елоин:

В таблицата са представени нежелани реакции по MedDRA базата данни на системно-органни класове (MedDRA SOCs). Честотата е според резултатите от клинични изпитвания. Използван е най-подходящият MedDRA термин за описание на определена реакция и нейните симптоми и свързани състояния.

Нежелани лекарствени реакции, свързани с използването на Елоин като перорален контрацептив или при лечение на умерено акне вулгарис (acne vulgaris) в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA и терминологията на MedDRA



Системо-органични класове (MedDRA версия 9.1)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Инфекции и инфестации			Кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия Тромбоцитемия
Нарушения на имунната система			Алергична реакция
Нарушения на ендокринната система			Ендокринни нарушения
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит Анорексия Хиперкалиемия Хипонатриемия
Психични нарушения	Емоционална лабилност	Депресия Понижено либидо Нервност Сънливост	Аноргазмия Безсъние
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване Парестезия	Световъртеж Тремор
Нарушения на очите			Конюнктивит Сухо око Очни смущения
Сърдечни нарушения			Тахикардия
Съдови нарушения		Мигрена Варикозни вени Хипертония	Флебит Съдово нарушение Епистаксис Синкоп
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Коремна болка Повръщане Диспепсия Подуване на корема Гастрит Диария	Уголемен корем Стомашно-чревно смущение Стомашно-чревно усещане за напъване Хиатусова херния Орална кандидоза Запек Сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения			Жлъчна болка Холецистит



Системо-органични класове (MedDRA версия 9.1)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне Сърбеж Обрив	Хлоазма Екзема Алопеция Акнеиформен дерматит Суха кожа Еритема нодозум Хипертрихоза Кожно смущение Кожни стрии Контактен дерматит Фотосенсибилизиращ дерматит Кожно възелче
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба Болка в крайниците Мускулни крампи	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в гърдата Метрорагия* Аменорея	Вагинална кандидоза Тазова болка Уголемяване на гърдите Фиброкистозна гърда Маточно/вагинално кървене* Генитален секрет Горещи вълни Вагинит Менструално смущение Дизменорея Хипоменорея Менорагия Суха вагина Подозрителна цитонамазка	Дизпареуния Вулвовагинит Кървене след сношение Кървене поради прекратено приемане на активната съставка Кистозна гърда Хиперплазия на гърдата Неоплазма на гърдата Цервикален полип Ендометриална атрофия Киста на яйчника Уголемяване на матката
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Повишено потене Оток (Генерализиран оток, периферен оток, оток на лицето)	Общо неразположение
Изследвания		Повишено телесно тегло	Понижено телесно тегло

* аномалиите в кървенето обикновено отзвучават с продължаване на лечението

Следващите сериозни нежелани реакции се наблюдават при жени на СОС, описани в точка 4.4

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

- Венозни тромбемболични нарушения;
- Артериални тромбемболични нарушения;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Поява или влошаване на състояния, за които връзката с СОС не е убедителна: болест на Крон, улцеративен колит, епилепсия, мигрена, маточна миома, порфирия, системен лупус



еритематозус, гестационен херпес, хорея на Сиденхам, хемолитичен уремичен синдром, холестатичен иктер;

- Хлоазма;
- Остро или хронично увреждане на чернодробната функция може да наложи прекратяване употребата на СОС до нормализиране на маркерите на чернодробната функция.
- При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на ангиоедем.

Честотата на диагностициран карцином на гърдата е много леко увеличена сред използвалите СОС. Тъй като карцином на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, повишеният брой е малък отнесено към общия риск от карцином на гърдата. Причинна връзка с използване на СОС не е известна. За допълнителна информация, вж. точки 4.3 и 4.4.

4.9 Предозиране

До сега няма опит с предозиране на Елоин. На базата на общия опит с комбинирани перорални контрацептиви симптоми, които могат да се появят при предозиране на активни таблетки са: гадене, повръщане и, при млади момичета, леко вагинално кървене. Няма антидот и последващото лечение би следвало да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации, АТС код: G03AA12.

Индекс на Pearl за грешка на метода: 0,41 (горна граница при двустранен тест 95 % интервал на доверителност: 0,85).

Общ индекс на Pearl (грешка на метода + грешка от пациента): 0,80 (горна граница при двустранен тест 95 % интервал на доверителност: 1,30).

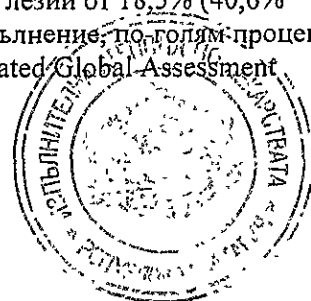
Контрацептивният ефект на Елоин се основава на разнообразни фактори, най-важните от които са потискане на овулацията и промяна в ендометриума.

Елоин е комбиниран перорален контрацептив с етинилестрадиол и прогестоген дроспиренон. В терапевтични дози, дроспиренон има и антиандрогенен и лек антимиинералкортикоиден ефект. Няма естрогенен, глюкокортикоиден и антиглюкокортикоиден ефект. Това прави дроспиренон силно наподобяващ по отношение на фармакологичен профил, на естествения хормон прогестерон.

Съществуват данни от клиничните проучвания, че слабата антимиинералкортикоидна активност на Елоин води до слаб антимиинералкортикоиден ефект.

Две многоцентрови, двойно слепи, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания бяха проведени, за да покажат ефикасността и безопасността на Елоин при жени с умерено акне вулгарис (acne vulgaris).

След 6 месеца в сравнение с плацебо Елоин показва статистически и клинично значимо намаление на възпалителните лезии от 15,6% (49,3% срещу 33,7%), на невъзпалителните лезии от 18,5% (40,6% срещу 22,1%) и на общия брой лезии от 16,5% (44,6% срещу 28,1%). В допълнение, по-голям процент индивиди бяха с оценка 'чист' или 'почти чист' по скалата Investigator's Stated Global Assessment (ISGA), 11,8% (18,6% срещу 6,8%).



5.2 Фармакокинетични свойства

- Дроспиренон

Абсорбция

Перорално прилагания дроспиренон се абсорбира бързо и почти напълно. Максимални концентрации на активната съставка в серума от около 38 ng/ml се постигат за около 1-2 часа след еднократна доза. Бионаличността е между 76 и 85%. Съпровождащия прием на храна не влияе на бионаличността на дроспиренон.

Разпределение

След перорално приложение, нивата на серумен дроспиренон се понижават при терминално време на полуживот от 31 часа. Дроспиренон се свързва със серумния албумин и не се свързва с половия хормон свързващ глобулин (SHBG) или кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3 - 5% от общите серумни концентрации на активната съставка съществуват като свободен стероид. Индуцираното от етинилестрадиол повишение на SHBG не повлиява на серумното протеиново свързване на дроспиренон. Средният обем на разпределение на дроспиренон е $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Метаболизъм

Дроспиренон се метаболизира екстензивно след перорално приложение. Основните метаболити в плазмата са кисела форма на дроспиренон, получена при отваряне на лактоновия пръстен, и 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, като и двата се формират без участието на P450 системата. Дроспиренон се метаболизира по-малко от цитохром P450 3A4 и има капацитет да потиска този ензим и цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 и цитохром P450 2C19 *in vitro*.

Елиминиране

Метаболитният клирънс на дроспиренон в серума е $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Дроспиренон се екскретира само като следи в непроменена форма. Метаболитите на дроспиренон се екскретират с фекалиите и урината при съотношение на екскреция около 1,2 до 1,4. Полуживотът на метаболитната екскреция с урина и фекалии е около 40 часа.

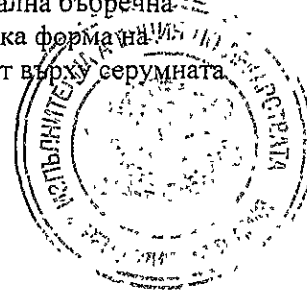
Равновесни състояния

По време на лечебен цикъл, максималните равновесни концентрации на дроспиренон в серум от около 70 ng/ml се постигат след около 8 дни лечение. Серумните нива на дроспиренон акумулират при фактор от около 3 в следствие на отнасянето на терминалното време на полуживот към интервала на дозиране.

Специални популации

Ефект на бъбречното увреждане

Серумните равновесни нива на дроспиренон при жени с лека форма на бъбречно увреждане (креатининов клирънс CL_{Cr}, 50-80 mL/min) са сравними с тези на жени с нормална бъбречна функция. Серумните нива на дроспиренон са средно 37 % по-високи при жени със средно тежка форма на бъбречно увреждане (CL_{Cr}, 30 - 50 mL/min) в сравнение с жени с нормална бъбречна функция. Лечението с дроспиренон се понася добре от жени с лека и средно тежка форма на бъбречно увреждане. Лечението с дроспиренон не оказва клинично значим ефект върху серумната концентрация на калий.



Влияние на чернодробното увреждане

При проучване на еднократно приложена доза, пероралният клирънс (CL/F) спада с приблизително 50% при доброволци със средно тежко чернодробно увреждане в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. Наблюдаваното понижение в клирънса на дроспиренон при доброволци със средно тежка форма на чернодробно увреждане не преминава във видима разлика по отношение на концентрациите на калий. Дори при диабет и съпровождащо лечение със спиринолактон (два фактора, които могат да предразположат пациента към хиперкалиемия) не се наблюдава повишение на серумните концентрации на калий над горната граница на нормата. Може да се направи извода, че дроспиренон се понася добре при пациенти с леко и средно тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B).

Етнически групи

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на дроспиренон или етинилестрадиол между жени в Япония или Европа.

- Етинилестрадиол

Абсорбция

Перорално прилаганият етинилестрадиол се абсорбира бързо и пълно. Върхови серумни концентрации от около 33 pg/ml се постигат за 1 - 2 часа след еднократна перорално приложена доза. Абсолютна бионаличност в резултат на пресистемна конюгация и метаболизъм на първо преминаване е приблизително 60 %. Съпровождащият прием на храна намалява бионаличността на етинилестрадиол при около 25 % от изследваните индивиди, докато при останалите не се наблюдава разлика.

Разпределение

Серумните нива на етинилестрадиол се понижават в две фази, терминалната диспозиционна фаза се характеризира с време на полуживот приблизително 24 часа. Етинилестрадиол е силно, но неспецифично свързан със серумния албумин (приблизително 98,5 %), и индуцира повишение в серумните концентрации на SHBG и кортикоид свързващия глобулин (CBG). Установен е обем на разпределение от около 5 l/kg.

Метаболизъм

Етинилестрадиол се подлага на пресистемно конюгиране едновременно в лигавицата на тънките черва и черния дроб. Етинилестрадиол се метаболизира основно чрез ароматно хидроксилиране, но се образуват най-разнообразни хидроксилирани и метилирани метаболити, като те се откриват като свободни метаболити и конюгирани с глюкорониди и сулфат. Скоростта на метаболитен клирънс на етинилестрадиол е около 5 ml/min/kg.

Елиминиране

Етинилестрадиол не се екскретира в значим обем в непроменена форма. Метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в урина и жлъчка в отношение 4:6. Времето на полуживот на метаболитната екскреция е около 1 ден.

Равновесни състояния



Състояния на равновесие се постигат през втората половина от лечебния цикъл, а серумните нива на етинилестрадиол се акумулират при фактор от 2,0 до 2,3.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При лабораторни животни ефектите на дроспиренон и етинилестрадиол се ограничават до свързаните с познатото фармакологично действие. По-специално, проучванията върху репродуктивната токсичност показват съществуването на ембриотоксични и фетотоксични ефекти при животни, като тези ефекти се считат за видово специфични. При прилагане на дози дроспиренон, надвишаващи тези при прилагане на Елоин, се повлиява половото диференциране на фетуса на плъхове, но не и при маймуни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Активни филмирани таблетки (светло розови):

Плацебо филмирани таблетки (бели)

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат (E470b)

Лактоза монохидрат
Повидон К25
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат (E470b)

Покритие на таблетката:

Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид пигмент, червен (E172)

Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

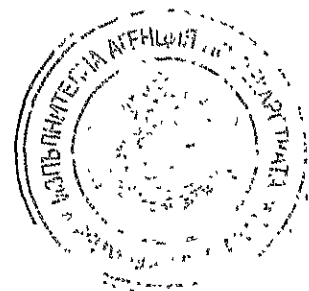
5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачен PVC/алуминий блистер в картонена кутия.



Видове опаковки:

- 28 таблетки
- 3x28 таблетки
- 6x28 таблетки

Всеки блистер съдържа 24 светло розови активни филмирани таблетки и 4 бели плацебо филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

