

RGD: 48928/E

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

Anteovin tablets

Антеовин таблетки



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

ANTEOVIN tablets
АНТЕОВИН таблетка

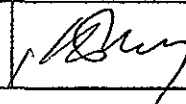
2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

- I. Ethinylestradiol 0.05 mg
Levonorgestrel 0.05 mg
във всяка бяла таблетка от 100.00 mg
- II. Ethinylestradiol 0.050 mg
Levonorgestrel 0.125 mg
във всяка оранжева таблетка от 100.00 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-3214/26-03.2021

601/30.01.01.



3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Орална контрацепция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Първи цикъл на приемане: по 1 таблетка дневно в продължение на 21 дни от първия ден на менструалния цикъл (първият ден на менструацията се счита за ден 1). Съставът на таблетките с различни цветове е различен. Започва се от белите таблетки, след това се приемат оранжевите. Не се налага използването на други контрацептивни методи - бариерни или спермицидни.

Следващи цикли: Всеки следващ курс започва след пауза от 7 дни след края на предишния, като през тези 7 дни не се приемат таблетки. През 7-дневната пауза трябва да се появи отпадно кървотечение.

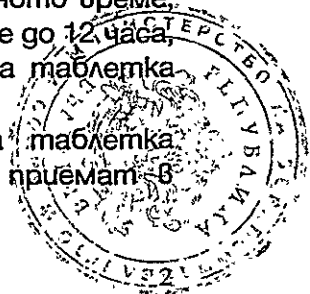
След раждане и след аборт: Оралната контрацепция се започва от първия ден на втората спонтанна менструация. Ако оралната контрацепция се започне в първия ден на първото спонтанно кървотечение, възможно е таблетките да не предотвратят по-ранно настъпване на овулация, поради което през първите 2 седмици не може да се очаква сигурен контрацептивен ефект.

При приемане на таблетките в следродовия период трябва да се вземе под внимание повишения риск от тромбоемболични заболявания, свързани с този период.

Особени обстоятелства, изискващи прилагането на допълнителни начини за контрацепция:

Пропуснати таблетки:

- Ако се закъснее с приемането на таблетката в обичайното време, тя трябва да се вземе възможно най-скоро и ако това стане до 12 часа, не е необходима допълнителна контрацепция. Следващата таблетка трябва да се приеме в обичайното време.
- Ако закъснението надхвърля 12 часа, пропуснатата таблетка трябва да се изхвърли и останалите таблетки да се приемат в



съответните дни по обичайното време, като се препоръчва прилагането на допълнителни контрацептивни методи (с изключение на календарния и температурния метод и следенето на промените в цервикалната слуз) до настъпване на следващото кръвотечение от отпадане.

- Ако са пропуснати повече от една таблетки, препоръчва се прилагането на допълнителни контрацептивни методи (спермицидни и бариерни) до настъпване на следващото кръвотечение от отпадане.

Гастро-интестинални смущения: При случаи на повръщане и диария приемането на таблетките трябва да продължава, но трябва също да се използват други, механични методи на контрацепция.

4.3. Противопоказания

Тромбофлебити или тромбоемболични заболявания, анамнестични данни за тромбофлебит на дълбоките вени или тромбоемболични нарушения, нарушения на кръвосъсирването, заболявания на мозъчните съдове или коронарните артерии, кардиоваскуларни нарушения, тежки органични сърдечни заболявания, тежка хипертония. Известен или подозиран карцином на гърдата, карцином на ендометриума или друг известен или подозиран естроген-зависим неопластичен процес.

Генитално кръвотечение от неизвестен произход. Тежък диабет и други ендокринни заболявания. Хиперлипидемия (хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия). Холестатична жълтеница на бременността или жълтеница, предшестваща оралната контрацепция. Тумори на черния дроб. Известна или подозирана бременност. Утежнена през бременността отосклероза. Очни нарушения от съдов произход. Остри или тежки хронични чернодробни заболявания. (Синдром на Dubin Johnson и Rotor). Гестационен херпес в анамнеза. Сърповидноклетъчна анемия. Порфирия. Свръхчувствителност към някоя от съставките.

4.3. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Съществува общоприето мнение, основано на статистически доказателства, че при жените, използващи комбинирани хормонални контрацептиви, честотата на венозния тромбоемболизъм и на артериалната тромбоза (включително мозъчен и сърдечен инфаркт и субарахноидални кръвоизливи) е по-висока. Не винаги настъпва пълно възстановяване след тези заболявания и трябва да се знае, че в някои случаи те могат да бъдат фатални. Не е известно каква е честотата на тези заболявания при жени, които използват ниско дозирани контрацептиви, но има данни, които подсказват, че тя е по-ниска, отколкото при тези, използващи по-старите контрацептиви с по-високо съдържание на естроген. Някои фактори могат да доведат до повишаване на риска, като например тютюнопушене, обезитет, варици, кардиоваскуларни заболявания, диабет и мигрена. Целесъобразността за прилагане на комбинирани орални контрацептиви трябва да се преценява с оглед на обстоятелствата при всяка отделна пациентка, преди тя да започне приемането на таблетките.

Рискът от артериална тромбоза, свързан с комбинирани орални контрацептиви, нараства с възрастта и този риск се утежнява при



тютюнопушещите. Ето защо прилагането на комбинирани орални контрацептиви трябва да се избягва при жени от по-високата възрастова група и специално от пушачки, като им се препоръчва използването на алтернативни методи.

Не може да се изключи възможността за влошаване на някои хронични заболявания по време на прилагането на комбинирани орални контрацептиви.

Хормонални контрацептиви не трябва да се използват за период от 6 месеца след прекаран инфекциозен хепатит.

Описани са редки случаи на злокачествени тумори на черния дроб при продължително прилагане на орални контрацептиви. Появата на доброкачествени чернодробни тумори също се свързва с употребата на орални контрацептиви. Тумори на черния дроб трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза на болки в горната част на корема, уголемен черен дроб или поява на симптоми за вътрешен кръвоизлив.

Проведени са многобройни епидемиологични проучвания върху риска от овариален, ендометриален, цервикален карцином и карцином на гърдата при жени, които употребяват комбинирани орални контрацептиви. Съществуват категорични данни, че комбинираните орални контрацептиви осъществяват значителна протекция по отношение на овариалния и ендометриалния карцином.

В някои проучвания се съобщава за повишен риск от цервикален карцином при продължително прилагане на орални контрацептиви, но съществуват неизяснени противоречия в каква степен рискът се дължи на сексуалните навици и други фактори. Взаимовръзката с прилагането на орални контрацептиви остава все още недоказана. Резултатите от някои проучвания сочат повишен риск от карцином на гърдата при възраст под 35 години, като рискът нараства с продължителността на употребата. Въпреки това вероятността за повишен риск от карцином на гърдата е малка и намалява още повече при използването на ниско дозирани орални контрацептиви. Вероятният риск трябва да се съпоставя с многото ползи от комбинираните орални контрацептиви, включително техния протективен ефект по отношение на овариалния и ендометриалния карцином.

Обширни епидемиологични проучвания показват, че липсва повишен риск от вътреутробни увреждания на плода при жени, приемали орални контрацептиви преди бременността. Проучванията не отчитат също тератогенни ефекти, специално сърдечни аномалии и скъсяване на крайниците при прилагане на орални контрацептиви, приети по невнимание по време на ранната бременност.

Приложението на орални контрацептиви за предизвикване на менструация не бива да се използва като тест за бременност. Орални контрацептиви не трябва да се използват по време на бременност за лечение на заплашващ или хабитуален аборт.

Препоръчва се при всяка пациентка, когато не се появи кръвотечение в края на цикъла, първо да се изключи евентуална бременност, преди да се продължи оралната контрацепция.



Причини за незабавно прекратяване на контрацепцията:

- Поява на мигрена при пациентки, които никога преди това не са имали оплаквания. Изостряне на съществуваща мигрена. Всяко необичайно често или необичайно силно главоболие.
- Остро нарушение на зрението от всякакъв вид.
- Съмнение за тромбоза или инфаркт.
- Шест седмици преди планова операция и по време на имобилизация, напр. след инцидент, катастрофа и т.н.
- Значително повишаване на кръвното налягане.
- Жълтеница.
- Явно изостряне на състояния, за които е известно, че се влошават при орална контрацепция или бременност (депресия, епилепсия).
- Бременност.

Предупреждения

1. Преди започването на орална контрацепция и предписването на който и да е препарат е необходимо да се извършат общ медицински и гинекологичен преглед (измерване на кръвното налягане, телесно тегло, изследване на чернодробната функция, преглед на гърдите, цитонамазка), серумни показатели (холестерол, триглицериди, кръвна захар), които след това да се провеждат редовно.

2. Преди започване на орална контрацепция трябва да се изключи евентуална бременност.

3. Следните обстоятелства изискват щателно наблюдение по време на приема на таблетките: анамнеза за сериозни депресивни състояния, мигрена, хиперлипидемия (хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия), обезитет, варикозни вени, диабет, хипертония, епилепсия, отосклероза, лупус еритематозес, тетания, мултипла склероза, нарушена чернодробна функция, холелитиаза, сърдечно-съдови заболявания, бъбречни заболявания, хлоазма, маточна миома, мастопатия, астма, използване на контактни лещи, или всяко друго заболяване, което има тенденция за влошаване през време на бременността. При първата поява или влошаване на някое от посочените състояния оралната контрацепция трябва да се прекрати.

4. Рискът от влошаване на хлоазмата, при която често не се стига до пълно възстановяване, може да се намали чрез избягване на продължително излагане на слънчева светлина.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Комбинации, които са противопоказани

- Ритонавир: риск от недостатъчна ефективност на контрацепцията поради понижено ниво на естрогени. Препоръчват се други, особено механични методи на контрацепция.

Комбинации, които не са за препоръчване

- Антиконвулсанти (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон), гризеофулвин, рифабутин, рифампицин. Посредством ускоряване на чернодробния метаболизъм на активните вещества, ензимните индуктори намаляват ефикасността на контрацепцията по време на лечението с тях и в периода след завършване на лечебния курс. Препоръчват се други, особено механични методи на контрацепция.
- Антибиотици (ампицилин, хлорамфеникол, неомин, пеницилин V, сулфонамиди, тетрациклини), дихидроерготамин, транквиланти.



фенилбутазон - предполага се, че намаляват контрацептивния ефект (трябва да се използва друг, нехормонален метод на контрацепция).

- Антикоагуланти - кумаринови или индандионови производни (при необходимост се препоръчва измерване на протромбиновото време и уточняване дозата на антикоагуланта)
- Трициклични антидепресанти, мапротилин, бета-блокери (възможност за повишена бионаличност, риск от токсичност)
- Орални антидиабетни средства, инсулин (възможно е да се наложи адаптиране на дозата)
- Бромокриптин (намаляване на ефекта)
- Хепатотоксични лекарства, особено гантролен (възможност за повишаване на хепатотоксичността, особено при жени над 35-годишна възраст)

Комбинации, изискващи предварителна внимателна преценка

- Циклоспорин: вероятно чрез потискане на чернодробната елиминация на циклоспорина, приемането на Антеовин може да доведе до повишаване на плазменото ниво на циклоспорина, а оттам и на креатинина и на трансaminaзата.
- Флунаризин: риск от галакторея поради повишаване чувствителността на мамарната тъкан към пролактин.

Пациентки, приемащи Антеовин, не трябва да използват хербални препарати, които съдържат жълт кантарион - *Hypericum perforatum* (St. John's wort), тъй като при едновременна употреба може да се очаква намаляване на плазмената концентрация на етинилестрадиола. Това може да доведе до загуба на терапевтичното действие, с евентуални последващи пробивни кръвотечения и нежелана бременност.

Взаимодействия с лабораторни тестове

Възможно е някои ендокринни и чернодробни функционални тестове да бъдат повлияни от оралните контрацептиви:

- Увеличение на протромбина и на факторите VII, VIII, IX и X; намален антипротромбин 3; увеличение на норепинефрин-индуцираната тромبوцитна агрегация.
- Увеличение на глобулина, свързващ тиреоидните хормони (TBG), което води до увеличение на общото количество циркулиращ тиреоиден хормон, измерен посредством белтъчносвързан йод (PBI) и T₄ чрез колонен или радиоимунен метод. Захващането на свободния T₃ е понижено вследствие на увеличението TBG, а концентрацията на свободния T₄ остава непроменена.
- Възможно е да бъдат увеличени и други свързващи протеини в серума.
- Увеличени са свързващите полови хормони глобулини, което води до повишени нива на общото количество циркулиращи полови стероиди, макар че нивата на свободните, биологично активни части или намалява, или остават непроменени.
- Възможно е да бъдат увеличени HDL-холестероловата фракция (HDL-C) и триглицеридите, докато количеството на LDL-холестерола (LDL-C) и на общия холестерол (Total-C) може да бъде намалено или непроменено.
- Глюкозният толеранс може да бъде намален.



- Серумните концентрации на фолиевата киселина е възможно да намалее при терапия с орални контрацептиви. Това може да има клинично значение при жени, забременели непосредствено след спиране на оралните контрацептиви.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

При бременност препаратът трябва незабавно да се спре, тъй като някои проучвания посочват, че хормоналните контрацептиви, приемани по време на ранна бременност, могат леко да повишат риска от малформации на плода. Други проучвания обаче не подкрепят такава зависимост. Възможността за това не може да бъде изключена, но е сигурно, че ако съществува такъв риск, той е нищожно малък.

Кърмене

Малки количества орални контрацептивни стероиди са установени в млякото на кърмачки и има съобщения за малко на брой нежелани ефекти върху кърмачето, включително жълтеница и уголемяване на гърдите. Комбинираните орални контрацептиви могат да намалят количеството на майчиното мляко. По възможност кърмещите майки трябва да бъдат съветвани да не употребяват орални контрацептиви, а да използват други методи на контрацепция, докато напълно не отбият своето дете.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и управление на машини

Комбинираните орални контрацептиви не оказват влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Относително редки състояния, но достатъчно тежки, които налагат прекратяване на оралната контрацепция:

артериална хипертония, сърдечно-съдови инциденти, тромбоемболизъм, белодробен емболизъм, инфаркт на миокарда, мозъчно-съдови инсулти: церебрален емболизъм, удар, венoзни тромбози на ретината, мезентериума, малкия таз и долните крайници, тромбози на дълбоките вени, дълбоки тромбофлебити, холестатична жълтеница, нарушен серумен липиден профил, намален глюкозен толеранс, напрежение в гърдите, мастопатия, силно или необичайно главоболие, необичайна мигренозна болка, замаяност, нарушено зрение, чернодробен аденом, съмнение за вътрешен кръвоизлив, галакторея (необходими са изследвания за аденом на хипофизата), тумори на гърдите и матката, кожни обриви, алопеция, свръхчувствителност към някоя от съставките.

Относително по-чести, но не толкова тежки състояния, при които не се налага прекратяване на контрацепцията:

гадене, повръщане, леко главоболие, напрежение в гърдите, промяна в телесното тегло или либидото, депресивно настроение, акне, себорея, хирзутизъм, хлоазма, вагинална кандидоза, дразнене на очите от контактни лещи, необичайна умора и диария.



Промени в менструацията:

1. Намаляване на менструалното кръвотечение: това не е абнормен признак и трябва да се очаква при някои пациентки. Счита се за полезен ефект при жени, които преди това са имали твърде обилна менструация.
2. Липса на менструация: много рядко кръвотечението от отпадане може изобщо да не се появи. Ако таблетките са приемани правилно, бременност е малко вероятна, но въпреки това, преди да се започне нов цикъл таблетки, трябва да се изключи евентуална бременност.
3. Дисменорея.
4. Аменорея след прекратяване на оралната контрацепция: аменорея поради ановулация може да се наблюдава след спиране на приема (най-вече при жени, които преди са имали нередовна менструация). Менструацията обикновено се появява спонтанно. Ако това не стане и след по-дълъг период, преди да се приложи лечение, е целесъобразно да се изследва хипофизата.

Кръвотечение между менструациите: Леко зацапване или по-силно кръвотечение може да се появи особено през първите няколко цикъла. Обикновено не представлява сериозен проблем, освен в случаите, когато има пропуснати таблетки или се касае за възможно взаимодействие с други лекарства. В случаи на упорити кръвотечения трябва да се има предвид органична причина.

Отражение върху функцията на надбъбречната и щитовидната жлеза: Оралната контрацепция няма значим ефект върху адренокортикоидната функция. Функционалният АКТХ тест не показва промени в кората на надбъбрека. Намаленото ниво на кортикостероидите се дължи на повишаване на кортизол-свързващия капацитет на плазмените протеини. Реакцията при теста с метирапон е по-слабо изразена, отколкото при жени, приемащи орални контрацептиви, като е подобна на тази при бременност. Изследването с радиоактивен йод не показва промяна във функцията на щитовидната жлеза. Повишава се нивото на белтъчносвързания йод в серума, както е през бременността и по време на прием на естрогени. Това се дължи по-скоро на повишения капацитет на плазмените протеини за свързване с тиреоидните хормони, отколкото на нарушение във функцията на жлезата. По тези причини нивото на белтъчносвързания йод в серума при жени, приемащи орални контрацептиви, не бива да се третира като критерий за функцията на жлезата.

Ефект върху кръвната картина: Оралните контрацептиви могат да ускорят утаяването на еритроцитите при липсата на друго съпътстващо заболяване. Това се дължи на промяна в съотношението на фракциите на плазмените протеини. Наблюдавано е също и повишение в плазмените нива на медта, желязото и на алкални фосфати.

4.9. Прегозирание

Не са описани тежки последствия от прегозирание дори в случаи на поглъщане на голям брой таблетки от деца. При жени прегозирането може да предизвика гадене и кръвотечение от отпадане. Общо взето не се налага специално лечение на прегозирането. При значително



предозирание, изискващо намеса през първите 2-3 часа, може да се направи стомашна промивка без опасност.

Няма специфичен антидот и по-нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: G03A B03

- Комбиниран орален контрацептив
- Комбинираните орални контрацептиви осъществяват своя ефект чрез потискане на гонадотропините. Въпреки че първоначалния механизъм на действие е потискане на овулацията, те предизвикват промени и в цервикалната слуз (затруднява се проникването на сперматозоидите в матката) и в ендометриума (създават се неблагоприятни условия за имплантация).
- Повръщане или диария могат да намалят ефективността на таблетките поради възпрепятстване на пълната им абсорбция. В такива случаи се препоръчва паралелното прилагане на механични методи на контрацепция до настъпване на следващото отпадно кръвотечение. Лаксативите с меко действие не намаляват ефективността на контрацептива.

5.2. Фармакокинетични свойства

- *Левоноргестрел*

Всички проучвания установяват бързата абсорбция на левоноргестрела (при повечето от случаите за по-малко от 4 часа), но факторите, предизвикващи вариабилност, не са изяснени. За разлика от норетистерона, левоноргестрелът не претърпява първично чернодробно метаболизиране, най-често отговорно за индивидуалните различия.

Изглежда съществува зависимост между дозата и максималната серумна концентрация, когато левоноргестрелът (ЛНГ) се приема в комбинация с етинилестрадиол (ЕЕ). Средната стойност на максималната концентрация при проучвания със 150 µg ЛНГ и 30 µg ЕЕ е 3.5 ng/ml. Това обаче не се отнася за случаите, когато ЛНГ се приема самостоятелно без ЕЕ и средната пикова стойност при 750 µg ЛНГ достига 12.1 ng/ml.

- По-голямата част от ЛНГ в кръвта е свързан с албумин и секс-хормон свързващи глобулини (СХСГ). След ултрацентрифугиране и филтриране на серум от жени, които не използват орални контрацептиви, се установява, че около 50% от ЛНГ е свързан с албумини, 47.5% със секс-хормон свързващи глобулини и 2.5% е свободен. Поради силната антиестрогенна активност на ЛНГ, повишаването на серумните концентрации на секс-хормон свързващите глобулини (СХСГ) при контрацептиви, съдържащи ЛНГ и ЕЕ, е по-слабо, отколкото при орални контрацептиви, съдържащи други гестагени.

Етинилестрадиол:

ЕЕ се абсорбира бързо и изцяло в тънките черва. Най-висока концентрация се измерва 1 до 1.5 часа след приема. При проучване направено сред 25 жени, получили 30 µg ЕЕ, са установени големи



индивидуални различия в плазмената концентрация 12 часа след приема.

Нивата на ЕЕ са варирали между 6 и 132 $\mu\text{g/ml}$ при средна стойност 27.8 $\mu\text{g/ml}$. Плазмените концентрации на ЕЕ обаче обикновено са по-високи след венозно инжектиране, отколкото след перорален прием. Бионаличността на ЕЕ, достигнала серумната циркулация след перорален прием обаче е сравнима с тази, получена при венозната апликация, като съставлява 37.7% от нея. Редуцираната бионаличност при орално приложение зависи от първичното чернодробно метаболизиране - "first pass effect". Това означава частично или пълно метаболизиране и отделяне на препарата преди да достигне системната циркулация. ЕЕ се метаболизира в черния дроб и чревния тракт.

- ЕЕ се отделя от плазмата в рамките на 12 часа след орален прием и при време на полуживот 5.8 часа (9.0-4.1 h). По-късно плазмената концентрация на ЕЕ се покачва отново. Това покачване се наблюдава при всички жени и се дължи на преминаването му през ентерохепаталната циркулация. След първоначалната резорбция в тънките черва ЕЕ се метаболизира до водоразтворими съединения (сулфати и глюкурониди). След това тези съединения се изхвърлят чрез жлъчката в червата, където се доразграждат вероятно под влияние на чревните бактерии.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Петкратна доза норгестрел за човек (заедно с етинилестрадиол), приложен на плъхове по време на бременност, не е предизвикала никакви патологични отклонения на следните параметри:

- брой, тегло, ръст и морфология на поколението (вкл. вирулизация)
- преживяемост и растеж на поколението
- продължителност на пубертета, време на отваряне на влагалищния вход
- фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

I. Бели таблетки

Silica, colloidal anhydrous, magnesium stearate, gelatin, talc, maize starch, potato starch, lactose monohydrate

II. Оранжеви таблетки

Aravit orange 2.85, silica, colloidal anhydrous, magnesium stearate, gelatin, talc, maize starch, potato starch, lactose monohydrate

6.2. Несъвместимости

Няма известни.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Няма специални препоръки за съхранение.



6.5. Данни за опаковката

Блистер от лакирано, напечатано, твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC фолио.

Блистерът съдържа 21 таблетки. Три блистерни ленти са опаковани в съвбаема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Gedeon Richter Ltd.

1103 Budapest X., Gyomroi ut 19-21.

Hungary

8. НОМЕР НА РЕГИСТРАЦИЯТА

3640 (Унгария)

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

1984

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

2 ноември 2000

11. СТРАНИ, В КОИТО ЛЕК.СРЕДСТВО Е РЕГИСТРИРАНО

Регистрирано в: Армения, Азербайджан, Беларус, България, Куба, Чехия, Естония, Грузия, Унгария, Ямайка, Казахстан, Киргизия, Латвия, Литва, Молдова, Монголия, Полша, Румъния, Русия, Словакия, Судан, Таджикистан, Тринидад, Туркменистан, Украйна, Узбекистан

Подадено за регистрация в: Естония, Судан

