

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ания 3 mg/0,02 mg филмирани таблетки

Aneea 3 mg/0.02 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg дроспиренон (*drospirenone*) и 0,02 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*).

Помощни вещества: лактоза монохидрат 48,53 mg и лецитин (соя) 0,070 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър около 6 mm. С надпис от едната страна: "G73", а от другата страна няма надпис.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: перорална употреба

Как да приемате Ания

Таблетките трябва да се приемат всеки ден, по едно и също време, ако е необходимо с малко количество течност, в последователността показана на блистерната опаковка. Една таблетка трябва да се приема ежедневно в продължение на 21 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва след 7-дневен интервал без прием на таблетки, през което време обикновено настъпва отпадно кървене. Това обикновено започва на 2-3 ден след приема на последната таблетка и може да не приключи преди да се стартира приема от следващата опаковка.

Как да започнете приема на Ания

- Без предшестваща употреба на хормонални контрацептиви (през последния месец)
Приемът на таблетките трябва да започне на 1-вия ден от естествения цикъл на жената (т.е. първия ден от нейното менструално кървене).
- Преминаване от друг комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран орален контрацептив (КОК) вагинален пръстен или трансдермален пластир).
Жената трябва да започне приема на Ания за предпочитане на следващия ден след приема на последната активна таблетка (последната таблетка съдържаща активното вещество) от предишния КОК, но най-късно от деня, след свободния от прием интервал или интервала на прием на плацебо от нейния предишен КОК. В случай че е използван вагинален пръстен или трансдермален пластир, жената трябва да започне приема на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка лаборатористика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20 110123
Разрешение №	11-12230, 28. 02. 2011
Опозволение №	1

Ания за предпочитане в деня след отстраняването, но не по-късно от деня на предстоящата апликация.

- Преминаване от метод, който използва само прогестоген (таблетка, съдържаща само прогестаген, инжекция, имплант) или прогестоген-освобождаваща интраутеринна система (IUS)
Жената може да премине от таблетка, съдържаща само прогестоген (от имплант или от IUS в деня на отстраняването им, от инжекция, когато трябва да се направи следващата), но трябва да бъде съветвана при всички тези случаи през следващите 7 дни на прилагане на таблетката трябва да се използва и допълнителен бариерен метод.
- След аборт през първия триместър
Жената може да започне приема веднага. В такъв случай, не е необходимо тя да прилага допълнителни контрацептивни мерки.
- След раждане или аборт през втория триместър
Жената трябва да бъде посъветвана да започне приема между 21 и 28 след раждането или аборт във втория триместър. Ако се започне по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнително бариерен контрацептивен метод през първите 7 дни от приема. Ако обаче вече е бил осъществен полов акт преди започване приема на КОК, трябва да бъде изключена евентуална бременност или да се изчака първото менструално кървене.

За кърмещи жени вижте точка 4.6

Пропуснат прием на таблетки

Ако приемът на която и да е таблетка закъсне с **не-повече от 12 часа**, контрацептивната ѝ защита не е намалена. Жената трябва да вземе таблетката веднага щом се сети, а после трябва да продължи с приема на следващите таблетки в обичайното време.

Ако приемът на която и да е таблетка закъсне с **повече от 12 часа**, контрацептивната ѝ защита може да е намалена. При пропуснат прием на таблетки трябва да се спазват следните две основни правила:

1. приемът на таблетките никога не трябва да се прекъсва за повече от 7 дни
2. за да се постигне адекватно потискане на хипоталамо-хипофизно-овариалната ос, е необходимо таблетките да се приемат 7 последователни дни.

В съответствие с това, за нуждите на всекидневната практика се препоръчва следното:

- **Седмица 1**
Пациентката трябва да вземе пропуснатата таблетка веднага след като си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това приемът на таблетки продължава в обичайното избрано от пациентката време. През следващите 7 дни трябва да се използва и допълнителен бариерен метод, напр. кондом. Ако в предходните 7 дни е бил осъществен полов акт, трябва да се има предвид възможността за настъпила бременност. Рискът от бременност е толкова по-голям, колкото повече таблетки са пропуснати и колкото по-близо е времето до редовния интервал без прием на таблетки.
- **Седмица 2**
Пациентката трябва да вземе пропуснатата таблетка веднага след като си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това приемът на таблетки продължава в обичайното избрано от пациентката време. При условие, че жената е приемала правилно таблетките си през 7-те дни, предхождащи първата пропусната таблетка, не е необходимо да се използват допълнителни контрацептивни средства. Ако обаче е пропусната повече от 1 таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителни предпазни мерки през следващите 7 дни.
- **Седмица 3**
Рискът от понижаване на надеждността на лекарствения продукт е повишен поради приближаващия интервал от 7 дни, през който не се приемат таблетки. Въпреки това, чрез

адаптиране на схемата за прием, намаляването на контрацептивната защита може да бъде предотвратено. Не е необходимо да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки, ако се следва една от двете възможности, посочени по-долу, при условие че пациентката е приемала правилно таблетките през последните 7 дни преди първата пропусната таблетка. Ако случаят не е такъв, пациентката трябва да следва първата от тези две възможности и да използва също допълнителни предпазни средства през следващите 7 дни.

1. Пациентката трябва да вземе пропуснатата таблетка, веднага след като се спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това приемът на таблетки продължава в обичайното избрано от пациентката време. Следващата блистерна опаковка трябва да се започне веднага след свършване на настоящата, т.е. без интервал между двете опаковки. Не се очаква настъпване на отпадно кървене до приключване на втората опаковка, но може да се появи зацапване или пробивно кървене по време на дните, в които се приемат таблетките.
2. Жената може също да бъде посъветвана да преустанови приема на таблетките от настоящата блистерна опаковка. Тя би трябвало да има свободен интервал от не повече от 7 дни, включващ и дните с пропусната таблетка, след което започва приемът на таблетки от следващата блистерна опаковка.

Ако жената е пропуснала таблетка и през първия нормален интервал без таблетки не се появи отпадно кървене, трябва да се обмисли възможността за настъпила бременност.

Съвет в случай на стомашно-чревни смущения

В случай на тежки стомашно-чревни смущения (напр. повръщане или диария), абсорбцията може да не е пълна и трябва да се приложат допълнителни контрацептивни мерки.

Ако има повръщане 3-4 часа след приема на таблетката, трябва да се приема нова (заместваща) таблетка колкото е възможно по-скоро. Новата таблетка трябва да се вземе в рамките на 12 часа от обичайното време за приемане на таблетката, ако е възможно. Ако са изминали повече от 12 часа, важи съветът за пропуснати таблетки, даден в точка 4.2 "Пропуснат прием на таблетки". Ако жената не желае да промени обичайната си схема на прием, тя трябва да вземе необходимата(-ите) извънредна(-и) таблетка(-и) от друга блистерна опаковка.

Как да се отложи отпадно кървене

За да се отложи менструация, жената трябва да продължи с приема на друга блистерна опаковка Ания без интервал, в който не се приемат таблетки. Менструацията може да бъде отложена толкова, колкото се желае, но не по-дълго от края на втората опаковка.

През това време жената може да получи пробивно кървене или зацапване. Редовният прием на Ания трябва да се поднови след обичайния 7-дневен интервал без прием на таблетки.

За да измести менструацията в ден от седмицата, различен от деня по текущата схема, жената може да бъде посъветвана да съкрати интервала, в който не се приемат таблетки, с колкото дни желае. Колкото по-къс е този интервал, толкова по-голям е рискът тя да не получи менструално кървене, а да се появи пробивно кървене и зацапване по време на приема на таблетки от следващата опаковка, (точно когато е времето на изместената менструация).

4.3. Противопоказания

Комбинираните орални контрацептиви (КОК) не трябва да бъдат прилагани при някое от състоянията, изброени по-долу. Ако някое от тях се появи за първи път по време на приложението на КОК, използването на продукта трябва незабавно да се преустанови.

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества на Ания филмирани таблетки.
- Наличие или анамнеза за венозна тромбоза (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм).
- Наличие или анамнеза за артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда) или нейните продромални състояния (напр. ангина пекторис и преходен исхемичен пристъп).

- Наличие или анамнеза за мозъчно-съдов инцидент
- Наличие на тежки или многократни рискови фактори за артериална тромбоза:
 - захарен диабет със засягане на съдовете
 - тежка хипертония
 - тежка дислипидемия
- Наследствено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза, като например резистентност към активирания протеин С (АПС), антитромбин III недостиг, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупус антикоагулант).
- Панкреатит или прекаран в миналото панкреатит, ако е бил свързан с тежка хипертриглицеридемия.
- Наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали.
- Тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност.
- Наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Известни или подозирани в миналото заболявания, повлияни от полови стероиди (напр. на половите органи или гърдите).
- Вагинално кръвотечение с неясен произход.
- Анамнеза за мигрена или огнищни неврологични симптоми

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако някое от посочените по-долу състояния/рискови фактори е налице, трябва да се прецени съотношението между ползите и възможния риск от използване на КОК и да се обсъди с пациентката, преди тя да реши да започне употребата му. В случай, че настъпи влошаване, обостряне на някое от тези състояния или рискови фактори, или те се появят за първи път, жената трябва да се обърне към своя лекар. Лекарят трябва да реши дали е необходимо да се преустанови приема на КОК.

- Циркулаторни нарушения

Използването на комбинирани орални контрацептиви носи повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), в сравнение с лицата, които не използват. Рискът от ВТЕ е най-висок през първата година, когато жената използва комбиниран орален контрацептив.

Епидемиологични проучвания показват, че честотата на ВТЕ при жени без известни рискови фактори за ВТЕ, които употребяват орални контрацептиви с ниски дози естроген (<50 µg етинилестрадиол) (включително Ания), варира от около 20 случая на 100 000 жени годишно (за левоноргестрел-съдържащите КОК) до 40 случая на 100 000 жени годишно (за дезогестрел/гестоден-съдържащите КОК), но тази оценка на риска варира в зависимост от прогестогена. Това се съпоставя спрямо 5 до 10 случая на 100 000 жени годишно, които не са прилагали такава контрацепция и 60 случая на 100 000 бременности. В 1-2% от случаите ВТЕ е с фатален край.

Данни от голямо проспективно кохортно проучване в 3 рамена показват, че честотата на ВТЕ при жени със или без други рискови фактори за ВТЕ, които употребяват етинилестрадиол / дроспиренон 0,03 mg/ 3 mg е в същите граници като при използващите други комбинирани орални контрацептиви с ниски дози естроген, включително левоноргестрел-съдържащи ОК (така наречените "второ" поколение ОК).

Епидемиологични проучвания също така свързват употребата на КОК с повишен риск от артериален (инфаркт на миокарда, преходна исхемична атака) тромбоемболизъм.

Изключително рядко при използващи контрацептивни таблетки е съобщавана тромбоза на други кръвоносни съдове, напр. чернодробна, мезентериална, бъбречна, церебрална или

ретиална вени и артерии. Няма единно мнение доколко появата на тези събития е свързано с употребата на хормонални контрацептиви.

Симптоми на венозен или артериален тромботичен/тромбемболичен инцидент или на мозъчно-съдов инцидент, могат да включват:

- необичайна едностранна болка и/или оток в долен крайник
- внезапна силна болка в гърдите с или без разпространение към лява ръка
- внезапен задух
- внезапно започнала кашлица
- всяко необичайно, тежко, продължително главоболие
- внезапна частична или пълна загуба на зрение
- диплопия
- неясен говор или афазия
- световъртеж
- колапс с или без огнищни гърчове
- слабост или силно проявено обездвижване, засягащо една страна или една част на тялото
- моторни смущения
- "остър" корем.

Рискът от венозен тромбоемболизъм като усложнение при използващите КОК се повишава с:

- напредване на възрастта
- фамилна обремененост (артериален тромбоемболизъм, дори при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се консултира със специалист преди да реши да използва каквито и да е КОК.
- продължително обездвижване, големи оперативни интервенции, операции на краката или масивни травми. В тези случаи е препоръчително да се прекрати употребата на таблетката (в случай на планирана операция, поне четири седмици преди датата на операцията) и да не започва по-рано от две седмици след пълното възстановяване на подвижността. Трябва да се обсъди започване на антитромбично лечение, ако приемът на таблетките не е преустановен предварително.
- затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m^2).
- няма общо мнение относно възможната роля на разширените вени и повърхностния тромбофлебит в началото на прогресирането на венозна тромбоза.

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или съдово-мозъчни инциденти при използващи КОК се повишава с:

- напредване на възрастта
- тютюнопушене (жени на възраст над 35 години трябва да бъдат сериозно предупреждавани да не пушат, ако желаят да използват КОК)
- дислипипотеинемия
- хипертония
- мигрења
- затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m^2)
- фамилна обремененост (артериален тромбоемболизъм, дори при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се консултира със специалист преди да реши да използва каквито и да е КОК
- заболяване на сърдечните клапи
- предсърдно мъждене

Наличието на един сериозен рисков фактор или много рискови фактори, съответно за венозно или артериално заболяване, може също да представлява противопоказание. Също така трябва да се отчете и възможността за антикоагулантна терапия. На жените, приемащи КОК трябва специално да се обърне внимание, че трябва да се свържат с техния лекар в случай на възможни симптоми на тромбоза. В случай на подозирана или потвърдена тромбоза

приложението на КОК трябва се прекрати. Трябва да се започне адекватна алтернативна контрацепция поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).

Трябва да се има предвид повишеният риск за тромбемболизъм през послеродовия период (за информация относно "Бременност и кърмене" вж. точка 4.6).

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

Повишената честота или тежест на мигрена при приложение на КОК (която може да е продромално явление за мозъчно-съдов събитие) може да бъде причина за незабавно прекратяване на КОК.

- Тумори

При някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от цервикален карцином при лица употребявали продължително КОК (> 5 години), но продължават да съществуват противоречиви мнения относно степента, до която подобни находки са резултат от смесени ефекти на сексуално поведение и други фактори като човешкия 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 КОК. Повишеният риск постепенно изчезва в продължение на 10 години след спиране на употребата на КОК. Тъй като рактът на гърдата се среща рядко при жени на възраст под 40 години, повишеният брой диагностициран рак на гърдата при жени, използвали или в момента използващи КОК 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 КОК, биологичния ефект на КОК или комбинация от двете. Карциномът на гърдата, диагностициран при употребявалите някога КОК, е по-слабо изразен от клинична гледна точка отколкото карциномите, диагностицирани при индивиди, които никога не са употребявали КОК.

В редки случаи при употребявалите КОК са съобщавани доброкачествени чернодробни тумори, а още по-рядко и злокачествени чернодробни тумори. В изолирани случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи коремни кръвоизливи. Чернодробен тумор трябва да се има предвид в диференциално-диагностичен план при силна болка в горните етажи на корема, уголемяване на черния дроб или белези на коремна кръвоизлив при жени, приемащи КОК.

При използването на по-високи дози КОК (50 µg етинилестрадиол), рискът от рак на ендометриума и яйчниците се намалява. Дали това се отнася също и за по-ниските дози КОК, трябва тепърва да се потвърди.

- Други състояния

Прогестагенната компонента в Ания е антагонист на алдостерона и има свойство да запазва калия. В повечето случаи не се очаква повишаване на нивата на калий. При клинични изпитвания, обаче, при някои пациенти с леки до средни бъбречни увреждания, приемащи едновременно лекарства за запазване на калия, е имало леко, но не съществено повишаване на нивата на калий в серума по време на приема на дроспиренон. Поради това се препоръчва проверка на серумния калий по време на първия цикъл на лечение при пациенти с бъбречна недостатъчност, както и серумен калий преди лечението в горната референтна граница, и особено при едновременна употреба на лекарства, запазващи калия. Вижте също точка 4.5.

При жени с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за такава може да има повишен риск за панкреатит при употреба на КОК.

Въпреки че при много жени, които използват КОК се съобщава за слабо повишение на артериалното налягане, случаите на клинично значимо повишение са редки. Само в тези редки случаи е оправдано незабавното преустановяване употребата на КОК. Ако по време на прилагане на КОК при предшестваща хипертония, постоянно повишените стойности на артериалното налягане или значително повишеното артериално налягане не отговарят адекватно на антихипертензивно лечение, трябва да се преустанови употребата на КОК. Когато се сметне за удачно, употребата на КОК може да се възобнови, ако се достигнат нормотензивни стойности с антихипертензивна терапия.

Има съобщения за възникване или влошаване на следните състояния както при бременност, така и при употреба на КОК, но доказателствата за връзка с КОК не са убедителни: жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестаза; холелитиаза; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорей на Сиденхам; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.

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

Остро или хронично нарушение на чернодробната функция може да наложи преустановяване на КОК, докато маркерите на чернодробната функция се върнат към нормата. Повторната поява на холестатична жълтеница и/или сърбеж, свързан с холестаза, който се е появил при предишна бременност или предишна употреба на полови стероидни хормони, налага прекратяване на приложението на КОК.

Въпреки че КОК може да имат ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма данни за необходимост от промяна на схемата на лечение на диабет по време на употреба на ниско дозирани КОК (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). Жените с диабет, обаче, трябва да бъдат наблюдавани внимателно, особено в ранните стадии на употреба на КОК.

Има съобщения за влошаване на ендогенна депресия, епилепсия, болест на Крон и улцеративен колит при употребата на КОК.

Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за *chloasma gravidarum*. Жените със склонност към хлоазма трябва да избягват излагането на слънце или ултравиолетова светлина, докато приемат КОК.

Този лекарствен продукт съдържа 48,53 mg лактоза монохидрат на филмирана таблетка. Пациенти с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, които спазват диети без прием на лактоза, не трябва да приемат това лекарство.

При лица алергични към соя, соевия лецитин има слабо изразен алергичен ефект.

Лекарски преглед/консултация

Преди започването или продължаването след период на прекъсване на Ания, е необходимо да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи преглед с оглед противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Жената трябва да се инструктира да прочете внимателно листовката и да спазва дадените съвети. Честотата и естеството на по-нататъшните периодични прегледи трябва да се основава на установените указания за практика и да се съобразява с отделната пациентка.

Пациентките трябва да бъдат предупредени, че оралните контрацептиви не предпазват от инфектиране с HIV (СПИН) и други полово-предавани болести.

Понижена ефикасност

Ефикасността на КОК може да бъде намалена в случаите на: напр. пропускане на таблетки (вж. точка 4.2), стомашно-чревни нарушения (вж. точка 4.2) или едновременен прием на лекарства (вж. точка 4.5).

Понижен контрол на цикъла.

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

Ако нарушенията персистират или се появяват след редовни цикли, тогава трябва да се има предвид нехормонални причини и да се предприемат необходимите диагностични изследвания, за да се изключи злокачествено заболяване или бременност. Това може да включва и кюретаж.

При някои жени може да не се появи кървене през периода без прием на таблетки. Ако КОК се приемат според указанията, описани в точка 4.2, малко вероятно е жената да забременее. Ако КОК, обаче, не са прилагани съгласно тези указания преди първото пропуснато менструално кървене или ако се пропусне два пъти менструално кървене, трябва да се изключи бременност преди да се продължи с употребата на КОК.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Трябва да се направи консултация с информацията за предписване на съпътстващи лечения за определяне на потенциалните взаимодействия.

- **Ефект на други лекарствени продукти върху Ания**
Взаимодействията между орални контрацептиви и други лекарствени продукти могат да доведат до внезапно кървене и/или контрацептивен неуспех. Следните взаимодействия се съобщават в литературата.

Чернодробен метаболизъм

Взаимодействията могат да се появят с лекарства, индуциращи чернодробните ензими, което да доведе до увеличаване клирънса на половите хормони (напр. фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин; бозентан и HIV-лекарства (напр. ритонавир, невирапин) и евентуално също така окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и продукти, съдържащи билковия продукт жълт кантарион (*hypericum perforatum*) имат същото действие. Механизмът на това взаимодействие изглежда се базира на индуциращите свойства на чернодробните ензими на тези активни вещества. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава до около 10 дни, но след това може да се поддържа най-малко 4 седмици след прекратяване на лекарствената терапия.

Влияние върху ентерохепаталното кръвообращение

Има съобщения за намалена контрацептивна сила при употребата с антибиотици, като например пеницилини и тетрациклини. Механизмът на този ефект е неизяснен.

Начин на действие

Жени, които са на краткосрочно лечение (до една седмица) с някой от горепосочените класове лекарствени продукти или отделни активни вещества (лекарства, индуциращи чернодробните ензими), с изключение на рифампицин, трябва временно да използват бариерен метод като допълнение на КОК, т.е. по време на едновременното приложение на лекарствените продукти и в продължение на 7 дни след прекратяване на приема им.

Жени, които приемат рифампицин, трябва да използват бариерен метод в допълнение на КОК по време на приложението на рифампицин и в продължение на 28 дни след прекратяването на приема му.

Жените, които се лекуват с антибиотици (с изключение на рифампицин, вж. по-горе), трябва да използват бариерен метод до 7 дни след преустановяване на приема им.

Ако едновременно приложение на лекарствените продукти продължи по-дълго от приема на КОК таблетките от блистерната опаковка, приемът на новата опаковка от КОК трябва да започне без да се спазва обичайния интервал без прием на таблетки.

При жени, които се лекуват дългосрочно с активни вещества, индуциращи чернодробните ензими, се препоръчва друг надежден, нехормонален метод на контрацепция.

Основните метаболити на дроспиренон в плазмата се образуват без участието на цитохром Р450 системата. Поради това, инхибитори на тази система е малко вероятно да повлияят метаболизма на дроспиренон.

- **Влияние на Ания върху други лекарствени продукти**

Пероралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на определени други активни вещества. В следствие на това, плазмените и тъканните концентрации могат да се повишат (напр. циклоспорин) или понижат (напр. ламотрижин).

Въз основа на *in vitro* инхибиторни проучвания и *in vivo* проучвания за взаимодействия при жени-доброволки, използващи омепразол, симвастатин и мидазолам като маркерни субстрати, е установено, че е малко вероятно взаимодействието между дроспиренон в доза 3 mg и метаболизма на други лекарствени продукти.

- **Други взаимодействия**

При пациенти с бъбречна недостатъчност, едновременната употреба на дроспиренон и АСЕ инхибитори или НСПВС не е показала значителен ефект върху серумния калий. Независимо от това, едновременната употреба на антагонисти на алдостерон или диуретици, запазващи калия, не е проучена. В такъв случай, серумният калий трябва да бъде изследван по време на първия цикъл на лечение. Вижте също точка 4.4.

- **Лабораторни изследвания**

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе върху резултатите от някои лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на чернодробната, тиреоидна, надбъбречна и бъбречна функции, плазмената концентрация на (свързващите) протеини, напр. кортикостероид-свързващия глобулин и липидните/липопротеиновите фракции, параметри на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирване и фибринолиза. Промените обикновено остават в нормалните лабораторни граници. Благодарение на умерената си антиминералкортикоидна активност дроспиренон предизвиква нарастване на плазмената ренинова и алдостеронова активност.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Ания не трябва да се използва по време на бременност.

Ако възникне бременност по време на употреба на Ания, приложението на лекарството трябва да се спре незабавно. Обстойни епидемиологични проучвания не показват нито съществуването на повишен риск, нито риск от вродени дефекти при деца, родени от майки, които са приемали КОК преди бременността, нито тератогенни ефекти при приемане по грешка на КОК при бременност.

Изследвания върху животни са показали нежелани ефекти по време на бременност и лактация (вж. точка 5.3). Въз основа на тези данни не може да се изключат нежелани ефекти, поради хормоналното действие на активните съставки. Въпреки това, опитът с КОК по време на бременност не дава доказателства за действителен нежелан ефект при хора.

Наличните данни за комбинираната употреба на дроспиренон и етинилестрадиол по време на бременност са много ограничени, за да се направи заключение за негативното влияние на Ания върху бременността, здравето на плода или новороденото. Към днешна дата не са налични достоверни епидемиологични данни.

Кърмене

Кърменето може да се повлияе от КОК, тъй като те могат да намалят количеството и да променят състава на кърмата. Поради това не се препоръчва употребата на КОК преди кърмачката напълно да отбие детето. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити могат да се екскретират в кърмата по време на употреба на КОК. Тези количества могат да засегнат детето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Не се наблюдават ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при използващите КОК.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

За сериозни нежелани реакции при употреба на КОК вж. точка 4.4.

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на комбинирана употреба на дроспиренон и етинилестрадиол:

Таблицата по-долу показва нежеланите лекарствени реакции докладвани по MedDRA системно-органични класове (MedDRA SOCs). Честотите се базират на данни от клинични проучвания.

Системо/органични класове	Честота на нежеланите реакции	
	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100
Инфекции и инфестации		Кандидоза Херпес симплекс
Нарушения на имунната система		Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен апетит
Психични нарушения	Емоционална лабилност	Депресия Нервност Нарушение на съня Намалено либидо
Нарушения на нервната система	Главоболие	Парестезия Световъртеж
Нарушения на очите		Зрителни нарушения
Сърдечни нарушения		Екстрасистоли Тахикардия
Съдови нарушения		Белодробен емболизъм Хипертония Мигрена Разширени вени

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Фарингит
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Гадене Повръщане Гастроентерит Диария Запек Стомашно-чревно нарушение
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Ангиедем Алоpecia Пруритус Обрив Суша кожа Себорея Кожно нарушение
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка във врата Болка в крайниците Мускулни крампи
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Цистит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в гърдите Уголемяване на гърдите Дисменорея Метрорагия	Неоплазми на гърдите Фиброкистозна болест на гърдите Галакторея Киста на яйчника Горещи вълни Менструални нарушения Аменорея Менорагия Вагинална кандидоза Вагинит Генитално течение Вулвовагинално нарушение Вагинална сухота Болка в таза Подозрителна намазка по Рарапicolaou
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Едем Астения Болка Прекомерна жажда Повишено потоотделяне
Изследвания	Увеличаване на теллото	Понижаване на теллото

Използван е най-подходящият термин по MedDRA за описание на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщени от жени, използващи КОК, и са разгледани в точка 4.4:

- Венозни тромбоемболични нарушения;
- Артериални тромбоемболични нарушения;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Поява или влошаване на състояния, за които връзката с използването на КОК не е убедителна: болест на Крон, язвен колит, епилепсия, мигрена, миома на матката, порфирия, системен лупус еритематозус, гестационен херпес, хорея на Сиденхам, хемолитичен уремичен синдром, холестатична жълтеница;
- Хлоазма;
- Остри или хронични смущения на чернодробната функция, които може да изискват спиране на употребата на КОК, докато показателите на чернодробната функция възстановят нормалните си нива.
- При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да предизвикват или да изострят симптомите на ангиоедема.

Честотата на диагностициране на рака на гърдата е много слабо повишена при използващите ОК. Тъй като ракът на гърдата е рядко явление при жени под 40-годишна възраст, числото на повишение е малко в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Причинно-следствената връзка с употребата на КОК е неизвестна. За допълнителна информация, вж. точки 4.3 и 4.4.

4.9. Предозиране

Засега няма опит с предозиране на дроспиренон и етинилестрадиол. Въз основа на общите данни с комбинирани орални контрацептиви, симптомите, които могат да възникнат в този случай са: гадене, повръщане и, при млади момичета, слабо вагинално кървене. Няма антидоти и по-нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Прогестагени и естрогени, фиксирани комбинации
АТС код: G03AA12

Индекс на Pearl: за грешка на метода: 0,11 (горна граница за двустранен тест 95 % доверителна граница: 0,60).

Общ индекс на Pearl (грешка на метода + грешка на пациента): 0,31 (горна граница за двустранен тест 95 % доверителна граница: 0,91)

Контрацептивният ефект на Ания се основава на взаимодействието на множество фактори, най-важният от които е потискане на овулацията и промени в ендометриума.

Ания е комбиниран орален контрацептив с етинилестрадиол и прогестаген дроспиренон. В терапевтични дози, дроспиренон има и антиандрогенен и лек антиминералкортикоиден ефект. Няма естрогенен, глюкокортикоиден и антиглюкокортикоиден ефект. По този начин дроспиренон силно наподобява по фармакологичен профил на естествения хормон прогестерон.

Съществуват данни от клиничните проучвания, че слабата антиминералкортикоидна активност води до слаб антиминералкортикоиден ефект.

При използването на по-високи дози КОК (50 µg етинилестрадиол), рискът от рак на ендометриума и яйчниците се намалява. Дали това се отнася също и за по-ниските дози КОК, трябва първа да се потвърди.

5.2. Фармакокинетични свойства

- Дроспиренон

Абсорбция

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

Разпределение

След перорално приложение, нивата на серумен дроспиренон се понижават с 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 активното вещество съществуват като свободен стероид. Индуцираното от етинилестрадиол повишение на SHBG не повлиява на серумното протеинно 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 система. 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

Степента на метаболитен 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.

- *Ефект на чернодробното увреждане*

В проучване с еднократна доза, пероралният клирънс (CL/F) е бил намален приблизително с 50 % при доброволци с умерена чернодробна недостатъчност в сравнение с такива с нормална чернодробна функция. Наблюдаваното намаление на клирънса на дроспиренон при доброволци с умерена степен на чернодробна недостатъчност не преминава в значителна разлика по отношение на серумните калиеви концентрации. Дори при наличие на диабет и съпътстващо лечение със спиронолактон (два фактора, които могат да предразположат пациента към хиперкалиемия) не е наблюдавано увеличение на серумните калиеви концентрации над горните нормални нива. Може да се приеме, че дроспиренон е добре поносим от пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B).

- Етнически групи
Резултатите, които са демонстрирали етнически разлики между японки и европейки не са имали клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на дроспиренон и етинилестрадиол.
- Етинилестрадиол

Абсорбция

Перорално приложен етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. Максимални серумни нива от около 33 pg/ml се постигат за 1 - 2 часа след еднократно перорално приложение. Абсолютната бионаличност в резултат на пресистемно конюгиране и първо преминаване през черния дроб е приблизително 60 %. Едновременният прием на храна намалява бионаличността на етинилестрадиол при около 25 % от изследваните, като не се наблюдава промяна при останалите.

Разпределение

Серумните нива на етинилестрадиол се понижават в две фази, терминалната диспозиционна фаза се характеризира с полуживот от около 24 часа. Етинилестрадиол е свързан в значителна степен, но неспецифично към серумния албумин (около 98,5 %), и предизвиква увеличение на серумните нива на SHBG и кортико-свързващ глобулин (CBG). Определен е общ обем на разпределение от около 5 l/kg.

Метаболизъм

Етинилестрадиол е обект на пресистемно свързване в тънкочревната мукоза и черния дроб. Етинилестрадиол първоначално се метаболизира чрез ароматно хидроксилиране като се формират хидроксилирани и метилирани метаболити в голямо раннообразие, които са представени под формата на свободни метаболити и свързани с глюкорониди и сулфати. Нивото на метаболитния клирънс на етинилестрадиол е около 5 ml/min/kg.

Елиминиране

Етинилестрадиол не се екскретира в непроменена форма в в значителна степен. Метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в съотношение урина:жлъчка - 4:6. Полуживотът на метаболитна екскреция е около 1 ден.

Равновесни състояния

Равновесни състояния се постигат през втората половина на терапевтичния цикъл, когато серумните нива на етинилестрадиол се натрупват с коефициент от около 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 дроспиренон и етинилестрадиол, се повлиява половото диференциране на фетуса на плъхове, но не и при маймуни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Царевично нишесте, прежелатинирано
Макрогол поли(винил алкохол) присаден кополимер

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Поли(винил алкохол)

Титанов диоксид (E171)

Талк

Макрогол 3350

Лецитин (соя)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC-Al блистерни опаковки. Блистерите са опаковани в сгъваема кутия с приложена торбичка за съхранение във всяка кутия.

Видове опаковки:

1×21 филмирани таблетки

3×21 филмирани таблетки

6×21 филмирани таблетки

13×21 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest,

Gyömrői út 19-21.

Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]