

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕЛЕВА 0,035 mg/ 2 mg филмирани таблетки
MELLEVA 0.035 mg / 2 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20 110 914
№	19375 / 22. 08. 2012

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа cyproterone acetate 2 mg и ethinylestradiol 0,035 mg.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
Жълти, кръгли двойно изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

МЕЛЕВА се препоръчва за жени само за лечение на:

- (а) тежка форма на акне, упорито устойчива на продължително перорално антибиотично лечение
- (б) умерено тежък хирзутизъм

Макар че МЕЛЕВА действа също така и като перорален контрацептивен лекарствен продукт, той не трябва да се прилага при жени само за контрацепция, а трябва да бъде назначаван при състояния, при които се изисква лечение на описани андроген-зависими състояния на кожата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

МЕЛЕВА трябва да се приема на равни интервали. Нарушения в интервала на прием могат да доведат до зацапващо кървене и намалена контрацептивна защита (виж по-долу).

МЕЛЕВА подтиска овулацията и по този начин предпазва от оплождане. Пациентки, които употребяват този лекарствен продукт, не трябва да използват допълнителни хормонални контрацептиви, тъй като това ще доведе до прекомерна доза хормони, което не е необходимо за ефикасна контрацепция.

Ако не са използвани предходни хормонални контрацептивни лекарствени продукти (през последните месеци):

Първи лечебен курс: една таблетка дневно в продължение на 21 дни, започвайки от първия ден на менструалния цикъл (първият ден на менструацията се брои като ден 1-ви). Може да се започне на ден 2-5, но през първия цикъл ще е необходима допълнителна контрацептивна защита, за първите 7 дни след започване прием на таблетките.

Следващи курсове: всеки следващ курс започва след 7-дневна пауза след предшестващ курс.

Когато се използва също така и контрацептивното действие на МЕЛЕВА, е необходимо стриктно придържане към горните инструкции. Ако таблетки в един курс са били забравени и липсва



кръвотечение през свободния от таблетки интервал, вероятността от бременност трябва да се изключи преди да започне приемът на следващата опаковка.

В случай, че се преминава от друг перорален контрацептив и се разчита на контрацептивното действие на МЕЛЕВА, следвайте инструкциите, посочени по-долу:

Преминаване от друг комбиниран хормонален контрацептив (Комбиниран лекарствен продукт, пластир или вагинален пръстен):

МЕЛЕВА трябва да се започне в деня след приемане на последната активна таблетка (или след премахването на пластира или пръстена) от предишния курс – и най-късно след обичайния период без прием на таблетка (без пластир/пръстен) или след плацебо таблетка при прием на опаковка тип 'всекидневен прием'.

Преминаване към МЕЛЕВА от контрацептиви, съдържащи само прогестерон (КСП), инжекция, импланти:

Преминаване от КСП към МЕЛЕВА може да бъде направено без значение от деня. Преминаването от имплант към МЕЛЕВА трябва да започне в деня от премахването на импланта. Преминаването от инжекции към МЕЛЕВА трябва да започне в деня, когато би трябвало да се постави следващата инжекция. Във всички случаи се изискват допълнителни предпазни контрацептивни мерки в периода на първите 7 дни след стартиране на приема на таблетките.

Приложение след аборт, направен до третия месец

Приемът на МЕЛЕВА може да бъде започнат незабавно (в деня на аборта), като в такъв случай не се изисква поемане на допълнителни предпазни контрацептивни мерки.

Приложение след раждане и след аборт, направен след второто тримесечие:

Кърменето е противопоказано при приемане на МЕЛЕВА – вижте точка 4.6 – „Бременност и кърмене” След бременност или след аборт, направен след започване на второто тримесечие, приемът на МЕЛЕВА трябва да бъде започнат на 21 до 28 ден след раждането. Ако приемът на МЕЛЕВА започне по-късно, се препоръчва да се вземат допълнителни контрацептивни мерки в първите 7 дни след стартиране на приема. Ако жената е имала полов акт, трябва да се изключи възможността за забременяване преди започване на първия лечебен курс или да се изчака до появата на първата менструация.

Забравени таблетки:

Ако жената е забравила да вземе таблетката и са *минали по-малко от 12 часа*, контрацептивната защита не е намалена. Жената трябва да вземе таблетката веднага щом се сети и останалите таблетки трябва да се приемат по стандартния начин.

Ако жената е забравила да вземе таблетката и са *минали повече от 12 часа*, контрацептивната защита може да е намалена. Тази ситуация може да бъде разрешена чрез следните две основни правила:

1. Приемът на таблетки никога не трябва да бъде отлаган за период по-дълъг от 7 дни.
2. Седемдневен непрекъснат прием се изисква за получаване на достатъчно потискане на функцията хипоталамус-хипофиза-яйчници.

Ето защо следните съвети могат да се окажат полезни в ежедневноата практика:

Първа седмица

Жената трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом се сети, дори и ако трябва да вземе 2 таблетки по едно и също време. След това, тя следва да продължи да приема таблетките по обичайното време. През следващите седем дни трябва да използва бариерен метод за контрацепция. Ако е имала полов контакт през предходните седем дни, трябва да се има предвид



възможно забременяване. Колкото по-дълго са забравените таблетки и колкото по-малък е периода до интервала, в който не се приемат таблетки, толкова по-голям е риска от забременяване.

Втора седмица

Жената трябва да вземе последната забравена таблетка веднага щом се сети, дори и ако трябва да вземе 2 таблетки по едно и също време. След това, тя следва да продължи да приема таблетките по обичайното време. При условие, че таблетките са приемани правилно през предходните седем дни, не е необходимо да се използват допълнителни контрацептивни мерки. Ако това условие не е налице, или ако е забравена повече от една таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва друг контрацептивен метод за период от седем дни.

Трета седмица

Рискът от намалена защита е неизбежен, поради приближаването на интервала, в който не се приемат таблетки. Намалената контрацептивна защита може да бъде избегната чрез промяна на приема на таблетките. Затова трябва да се следват една от долупосочените две алтернативи, като по този начин няма нужда от допълнителни контрацептивни мерки, при условие че всички таблетки са взимани правилно през предходните седем дни. Ако това условие не е налице, жената трябва да бъде посъветвана да последва първата от следните две алтернативи и да използва друг контрацептивен метод за период от седем дни.

а. Жената трябва да вземе последната забравена таблетка, веднага щом се сети за това, дори и ако трябва да вземе 2 таблетки по едно и също време. След това, тя следва да продължи да приема таблетките по обичайното време. Незабавно след приема на последната таблетка в блистерната опаковка, тя трябва да започне прием на нова опаковка, т.е. няма да има интервал, през който тя няма да взема таблетки. Не се очаква кървене преди приключване на втората опаковка, но въпреки това жената може да получи зацапващо или леко кървене в дните на прием на таблетките.

б. Жената може също така да бъде посъветвана да спре приема на таблетките от настоящия блистер. В този случай, тя ще има интервал без таблетки до 7 дни, включително и дните, в които е забравила да приеме таблетките, и ще продължи да приема таблетки от нов блистер след този интервал.

Трябва да се вземе предвид възможността от евентуално забременяване, ако са пропуснати таблетки в курса на приема и ако не се появи менструация в последващия интервал без прием на таблетки.

Стомашно-чревни разстройства: Повръщане или диария в рамките на 3-4 часа след прием на МЕЛЕВА могат да намалят ефикасността на пероралните контрацептиви, поради непълната им абсорбция. Приемът на таблетки от отворената опаковка трябва да продължи. Трябва да бъдат използвани допълнителни нехормонални методи на контрацепция (освен ритъмния или температурния методи) по време на стомашно-чревните разстройства и за последващите 7 дни след разстройството. Ако тези 7 дни надвишават края на опаковката, следващата опаковка трябва да се започне без прекъсване. В този случай не се очаква спиране на кръвотечението до края на втората опаковка. Ако при жената няма спиране на кръвотечението по време на свободния от таблетки интервал след края на втората опаковка, трябва да бъде изключена вероятност от забременяване преди започване на следващата опаковка. Трябва да се обмислят други методи на контрацепция, ако стомашно-чревното разстройство продължи.

Как да отложим или променим деня на менструацията:

За да се отложи менструацията следващият курс с таблетки МЕЛЕВА трябва да бъде започнат без никакъв свободен интервал. Забавянето на менструацията може да продължи според желанието, но до края на втория курс. По време на периода на отлагане може да се появи 'леко' или 'зацапващо' кървене. Нормалният прием на МЕЛЕВА се подновява след нормален интервал от 7 дни без таблетки. За да промени първият ден на менструацията на друг ден от седмицата, жената трябва да бъде посъветвана да скъси интервала без прием на таблетки с желания брой дни.



Колкото по-къс е този интервал, толкова по-голям е риска да не получи менструално кървене, и по-висок риск от получаване на леко или зацапващо кървене, докато приема таблетки от втората опаковка (което важи и при отлагането на менструацията).

Продължителност на лечението:

Пълно изчезване на акнето може да се очаква в почти всички случаи, често в рамките на няколко месеца, но в особено тежки форми лечението може да продължи за по-дълъг период преди да е видна пълната полза от лечението.

Препоръчва се лечението да бъде прекратено 3 до 4 цикъла след разрешаването на проблема и приемът на МЕЛЕВА не се препоръчва с цел осигуряване на перорална контрацепция. Повторен курс на лечение с МЕЛЕВА може да се назначи ако се появят повторно андроген-зависими условия.

4.3 Противопоказания

Комбинираните перорални контрацептиви не бива да бъдат използвани при никое от следните състояния. В случай, че такова състояние се появи за първи път по време на прием на МЕЛЕВА, употребата трябва да бъде прекратена незабавно:

- Венозен тромбоемболизъм или анамнеза за венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм)
- Артериален тромбоемболизъм или анамнеза за артериален тромбоемболизъм, особено случаи на миокарден инфаркт, цереброваскуларно нарушение
- Наличие на сериозни рискови фактори за артериален тромбоемболизъм
- Наследствена или придобита предразположеност към венозна или артериална тромбоемболия, като APC-резистентност, антитромбин-III-дефицит, протеин С дефицит, протеин S дефицит, хиперхомоцистеинемия или антифосфолипидни антитела (антитела срещу кардиолипин лупус антикоагулант).
- Диабет, комплициран от ангиопатия
- Сърдечносъдови заболявания, т.е. сърдечни заболявания, валвулопатия, аритмия
- Тежка хипертония
- Очни нарушения от съдов произход
- Панкреатит с тежка форма на хипертриглицеридемия,
- Тежка форма на дислипипротейнемия
- Съществуващо или подозирано злокачествено образуване на гърдата или гениталиите или друг тип съществуващ или подозиран естрогензависим неопластично нарушение
- Тежка форма или наскоро прекарано хепатитно заболяване, докато не се нормализират чернодробните тестове
- Съществуващ или прекаран доброкачествен или злокачествен тумор на черния дроб
- Недиагностицирано вагинално кървене
- Тежка форма на бъбречна недостатъчност или бъбречно заболяване
- Мигрена с фокални неврологични симптоми
- Кърмене
- Бременност (вижте точка 4.6)
- Свръхчувствителност към която и да е от съставките на МЕЛЕВА

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения :

Преди започване или възобновяване на лечението трябва да се снесе пълна анамнеза (включително и фамилна) и трябва да се изключи бременност. Трябва да се направят и други физически изследвания съгласно индивидуалната анамнеза и противопоказанията и



предупрежденията (виж т. 4.3. и 4.4.). Честотата и естеството на изследванията трябва да се основават на утвърдени практически ръководства и да бъдат адаптирани към отделната жена. Тя трябва да бъде инструктирана да прочете внимателно листовката в опаковката и да спазва дадените указания.

Ако е налице някой от посочените рискови фактори, трябва да се прецени, дали при използването на перорални контрацептиви ползата от употребата на МЕЛЕВА превишава възможните рискове. В случай на обостряне или поява на един от тези рискови фактори жената трябва да информира своя лекар. Трябва да се прецени, дали употребата на МЕЛЕВА да бъде прекратена.

1. Съдови заболявания

МЕЛЕВА съдържа прогестерон *cyproterone acetate* и естроген *ethinylestradiol* и се назначава за период от 21 дни на месечния цикъл. Следователно продуктът има сходен състав с комбинираните перорални контрацептиви (КПК). Приемането на някой КПК или МЕЛЕВА води до повишен риск от венозен тромбемболизъм (ВТЕ), включително дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия, отколкото в случаите, които такъв не се приема. Рискът от ВТЕ е най-висок по време на първата година от използване на КПК. Този повишен риск е по-малък от риска от ВТЕ при бременност, който е 60 на 100 000 бременни. Не винаги се получава пълно възстановяване при тези нарушения; ВТЕ е фатален при 1-2 % от случаите.

Епидемиологични изследвания са показали, че разпространението на ВТЕ при приемащи перорални контрацептиви с ниско естрогенно съдържание (< 50 mg етинилестрадиол) е 40 случая на 100 000 жени годишно. За сравнение, при жени, приемащи перорални контрацептиви са наблюдавани 5-10 случая на 100 000 жени годишно.

Има някои епидемиологични доказателства, че вероятността от случай на венозна тромбоза е по-висока при използващи МЕЛЕВА в сравнение с използващи комбиниран перорални контрацептиви (КПК) с ниско съдържание на естроген (етинилестрадиол < 50 µg).

Групата на използващи МЕЛЕВА за лечение на тежко акне или умерено тежък хирзутизъм включва и пациенти, които могат да имат вроден повишен риск от поява на сърдечно-съдови заболявания, както и такъв, който се асоциира с поликистозен овариален синдром.

Епидемиологични проучвания показват също така и връзката между употребата на КПК и повишения риск от миокарден инфаркт, преходен исхемичен пристъп) тромбемболизъм.

Симптоми на венозната или артериална тромбоза могат да бъдат:

- Едностранны болка в крака/та и/или подуване;
- Внезапна силна болка в гърдите с или без ирадиация към лявата ръка;
- Внезапна поява на затруднено дишане;
- Внезапна кашлица
- Ненормално, тежко, продължително главоболие;
- Внезапна частична или пълна загуба на зрение; двойно виждане; неясна реч или афазия; световъртеж; колапс с или без огнищен гърч;
- Слабост или ясна едностранна скованост на тялото или част от него; двигателни разстройства; 'остро' неразположение в коремната област.

Рискът от развитието на тромбемболизъм (венозен и/или артериален) се увеличава с :

- Възрастта
- Тютюнопушене (при активно пушене и напреднала възраст рискът допълнително нараства, особено при жени над 35 години).
- Фамилно предразположение, (т.е. венозен или артериален тромбемболизъм при брат или сестра или родител в относително ранна възраст). Ако се подозира фамилно предразположение, жената трябва да се обърне към специалист преди да реши да използва перорални контрацептиви.
- Затлъстяване (индекс на телесна маса > 30 kg/m²).
- Дислипипотеинемия.
- Хипертония.



- Заболявания на сърдечните клапи.
- Предсърдно мъждене.
- Продължителна имобилизация (неподвижност), голяма хирургична намеса, хирургична намеса на краката или голяма травма. В тези случаи съветваме да се спре пероралното контрацептивно лечение (в случай на планова хирургична операция най-малко 4 месеца преди операцията) и да не се взима перорален контрацептив до 2 седмици след пълно раздвижване. Трябва да се обсъди противосъсирващо лечение, ако лечението с МЕЛЕВА не е било прекъснато предварително.

Няма единодушно мнение относно потенциалната значимост на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит при развитие на ВТЕ.

Повишеният риск от тромбоемболизъм по време на следродилния период трябва да бъде взет под внимание (за допълнителна информация вижте точка 4.6 Бременност и кърмене).

Други състояния които са били асоциирани със съдови заболявания включват diabetes mellitus, системен лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, хронично чревно възпаление (болест на Крон или улцерозен колит).

Зачестяването или утежняването на тежестта на мигрените (което може да бъде начална фаза на цереброваскуларно заболяване) по време на употреба на контрацептиви може да стане причина за незабавно прекратяване на приема на МЕЛЕВА.

Биохимични фактори, които индикират наследствена или придобита склонност към венозна или артериална тромбоза, включва резистентност към активен протеин С (APC), хиперхомоцистеинемия, антитромбин III недостатъчност, протеин С дефицит, протеин S дефицит, антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупус антикоагулант). При оценка на отношението риск/полза, лекарят трябва да прецени дали адекватното лечение на някои видове състояния може да намали риска, свързан с тромбоемболично заболяване, а също така рискът от развиване на тромбоемболично заболяване по време на бременност е по-висок отколкото при употреба на перорални контрацептиви.

2. Тумори

В някои проучвания се съобщава за повишен риск от цервикален рак при дългосрочна употреба на КПК, но продължава да съществува противоречие относно степента до която това се съотнася към допълнителни фактори като сексуално поведение и други.

Мета анализ от 54 епидемиологични проучвания съобщава за леко повишение на относителния риск (RR = 1.24) от развиване на рак на гърдата, диагностиран при жени, които към съответния момент използват комбинирани перорални контрацептиви (КПК). Наблюдаваният модел на повишен риск може да се дължи на по-ранна диагноза на рака на гърдата при жени, употребяващи с КПК, биологичния ефект от КПК или и двете. Допълнително установен рак на гърдата, диагностициран при пациентки на КПК или при жени, които са използвали КПК в последните десет години е по-възможно да са локализирани в гърдата отколкото при жени, които не са използвали КПК.

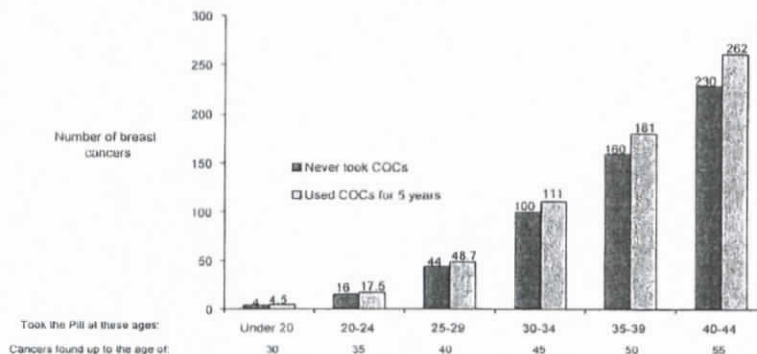
Ракът на гърдата се наблюдава рядко при жени под 40-годишна възраст, независимо дали са приемали КПК или не. Докато този риск се увеличава с възрастта, допълнителния борй на диагностицирани с рак на гърдата при приемащи или наскоро приемали КПК е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата (вижте таблицата).

Най-важният рисков фактор за развитие на рак на гърдата при приемащи КПК е възрастта, при която жените преустановяват приема на КПК; колкото по-голяма е възрастта към момента на преустановяване на приема, толкова по-голям е броят на диагностицирания рак на гърдата. Продължителността на употребата е от по-малко значение и повишаването на риска



постепенно отминава в рамките на 10 години след преустановяване на употребата на КПК, така че след 10 години вероятността е минимална.

Кумулативни данни за рак на гърдата на 10 000 пациентки, дигностциран след 5 години употреба на КПК и до 10 години след прекратяването на употребата, сравнени с данни за рак на гърдата, диагностициран при 10 000 пациентки, които никога не са използвали КПК.



Не може да се изключи вероятността определени хронични заболявания да се влошат по време на използване на МЕЛЕВА (виж “Предпазни мерки при употреба”).

Причини за незабавно спиране на МЕЛЕВА:

Първоначална поява или обостряне на мигренозно главоболие както и необичайно тежко или често главоболие.

1. Внезапно нарушение на зрението, слуха или други възприятия.
2. Поява на първи признаци на симптоматика на тромбофлебит или тромбемболия (например, необичайни болки или подуване на краката, режещи болки при дишане или кашлица без видима причина).
3. Чувство на болка и стягане в гърдите
4. Шест седмици преди планирана значима операция (коремна, ортопедична), хирургична намеса в областта на краката, медикаментозно лечение на разширени вени или продължителна имобилизация, например след катастрофа или хирургична намеса. Приемът не трябва да се започва отново, преди да изтекат две седмици след пълно раздвижване. В случай на спешна операция обикновено се назначава противотромботична профилактика, например хепарин подкожно.
5. Жълтеница, хепатит, сърбеж по цялото тяло.
6. Увеличаване на епилептичните припадъци.
7. Значително повишаване на кръвното налягане.
8. Тежка депресия.
9. Силна болка в горната част на корема или увеличен черен дроб.
10. Явно влошаване на състоянията, за които е известно, че се влошават по време на употреба на хормонална контрацепция или по време на бременност.
11. Бременността е причина за незабавно спиране, защото някои изследвания са показали, че пероралните контрацептиви, приемани в ранна бременност, могат леко да повишат риска от фетални малформации. Други изследвания не потвърждават тези данни. Ето защо възможността не може да бъде изключена, но ако съществува риск, то той със сигурност е малък.

Предупреждения:

Следните състояния изискват стриктно медицинско наблюдение при приемане на перорални контрацептиви.

Влошаването или първата поява на някое от тези условия сочи, че употребата на МЕЛЕВА трябва да се прекрати:



Захарен диабет или склонност към захарен диабет (например необяснима глюкозурия), хипертония, разширени вени, анамнеза за флебит, отосклероза, множествена склероза, епилепсия, порфирия, тетания, нарушена чернодробна функция, хорея на Sydenham, бъбречна дисфункция, фамилна анамнеза за смущения в съсирването, затлъстяване, фамилна анамнеза за рак на гърдата и лична анамнеза за доброкачествено заболяване на гърдата, анамнеза за клинична депресия, системен лупус еритематодес, фиброми на матката, непоносимост към контактни лещи, мигрена, жлъчни камъни, сърдечно-съдови заболявания, хлоазма, астма или някакво заболяване със склонност към влошаване по време на бременност.

Използване на ултравиолетова лампа за лечение на акне или продължително излагане на слънчева светлина повишава риска от влошаване на хлоазма.

При някои пациентки може да се получи аменорея или олигоменорея след прекратяване на употребата на МЕЛЕВА, особено ако тези състояния са съществували преди употребата. Пациентките трябва да бъдат информирани за тази вероятност.

Пациентки с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт. МЕЛЕВА трябва да се използва предпазливо при пациентки с фамилна анамнеза за рак на гърдата. Пациентки, подложени на такава терапия, особено с фиброкистозно заболяване на гърдата или с фамилна анамнеза за рак на гърдата (роднини от първа степен), трябва да преминават редовни прегледи на гърдите, включително и мамография.

В редки случаи при употреба на хормонални вещества, като тези, съдържащи се в МЕЛЕВА, са наблюдавани доброкачествени, а в изключително редки – и злокачествени чернодробни тумори, водещи до изолирани случаи на животозастрашаващи вътрекоремни кръвоизливи. Ако се появят силни болки в горната част на корема, увеличение на черния дроб или симптоми на вътрекоремни кръвоизливи, възможността за чернодробен тумор трябва да бъде включена в диференцираната диагностика (вижте също и т. 5.3).

Пациентките трябва да бъдат информирани, че МЕЛЕВА не предпазва срещу заразяване с HIV (СПИН) и друг зболявания, предавани по полов път.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействието с други лекарствени продукти, което резултира в увеличен клиърънс на полови хормони, може да доведе до по-тежко кървене и намаляване на контрацептивния ефект.

Средства, повишаващи чернодробните ензими като фенобарбитал, примидон, фенобарбитон, фенитоин, рифампицин, окскарбазепин, карбамазепин, гризеофулвин и някои антиретровирусни лекарства (нелфинавир, невирапин, ефавиренц, рифабутин) могат да намалят контрацептивната ефикасност на МЕЛЕВА. За жените, които получават продължително лечение с индуциращи чернодробни ензими, трябва да се използва друг метод на контрацепция. При провеждане на *in-vivo* проучвания с фелбамат е било демонстрирано понижаване на плазмените нива на етинилестрадиол и гестаген.

Използването на антибиотици може също да намали контрацептивното действие на МЕЛЕВА, вероятно чрез промяна на чревната флора.

Жени, подложени на кратки курсове на ензимни индуктори и широкоспектърни антибиотици, трябва да прилагат допълнителни нехормонални (различни от ритъмен или температурен метод) контрацептивни предпазни мерки по време на едновременно лечение с МЕЛЕВА и 14 дни след това. Ако тези 14 дни все още не са приключили при свършване на опаковката, следващата опаковка трябва да се започне без прекъсване. В този случай не трябва да се очаква



спиране на кръвотечението до края на втората опаковка. Ако няма спиране на кръвотечението по време на свободния от таблетки период след края на втората опаковка, трябва да се изключи възможността от бременност, преди да се продължи със следващата опаковка.

Трябва да се отчита и възможността перорално приложени тетрациклини, използвани заедно с МЕЛЕВА, да намалят контрацептивната ѝ активност, въпреки че такава възможност още не е доказана.

Когато се приемат лекарствени продукти от тази група, се препоръчва използване на допълнителни нехормонални методи на контрацепция (различни от ритъмен или температурен метод), тъй като е необходимо да се осигури изключително високо ниво на протекция, докато се приема МЕЛЕВА.

В случая с рифампицин допълнителните контрацептивни мерки трябва да продължат 4 седмици след спиране на лечението, дори когато е бил приложен кратък курс.

Необходимостта от перорални антидиабетни средства или инсулин (като резултат от действието върху глюкозната поносимост), антикоагуланти, противоепилептични средства и кортикостероиди може да се променя.

Ефектът от приема на бензодиазепини може да се повиши.

Лекарството от растителен произход – жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) не трябва да се взима едновременно с МЕЛЕВА, тъй като това може да доведе до потенциално намаляване на контрацептивния ефект. Докладвани са засилено кръвотечение и нежелана бременност. Това е резултат от индуцирането от жълтия кантарион на метаболизиращите лекарството ензими. Индуциращият ефект може да продължи за поне 2 седмици след прекратяване на приема на жълт кантарион.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Проучвания върху животни показват, че може да настъпи феминизиране на мъжкия фетус, ако сурпротерон асетат се приема по време на фазата на ембриогенезата, когато се обособяват външните полови органи. Въпреки че резултатите от тези изследвания не се отнасят задължително за хора, при назначаване на МЕЛЕВА при жени след 45-тия ден на бременността трябва да се обсъди вероятността да причини феминизиране на мъжкия фетус. От това следва, че бременността е абсолютно противопоказана за лечение с МЕЛЕВА и трябва да се изключи, преди да започне такова лечение.

Приемането на МЕЛЕВА е противопоказано също и по време на кърмене. Сурпротерон асетат преминава в кърмата. Около 0,2% от дозата достига до бебето чрез кърмата, което съответства на приблизително 1 µg/kg. Установено е, че при кърмене 0,02% от дневната доза ethinyloestradiol преминава в бебето чрез кърмата.

4.6 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

МЕЛЕВА не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.7 Нежелани лекарствени реакции

При приемане на МЕЛЕВА са наблюдавани същите нежеланите лекарствени реакции, характерни за комбинираните перорални контрацептиви. Около 10-30% от жените могат да очакват някои нежелани лекарствени реакции по време на първите няколко цикъла от лечението.



Те включват напрежение в гърдите, гадене, повръщане, главоболие, промени в телесното тегло или в либидото и депресивни настроения. Тези първоначални нежелани лекарствени реакции често са леки и изчезват за 2-4 месеца от началото на лечението.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя, както следва :

Много чести : > 1/10

Чести : > 1/100 и < 1/10

Нечести: > 1/1000 и < 1/100

Редки : > 1/10000 и < 1/1000

Много редки : < 1/10000, включително изолирани случаи.

Чести	<p><i>Нарушения на ендокринната система:</i> напрежение в гърдите.</p> <p><i>Нарушения на нервната система:</i> депресивни настроения, промяна в либидото.</p> <p><i>Стомашино-чревни нарушения:</i> гадене, повръщане.</p> <p><i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i> кървене, дисменорея.</p> <p><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i> промяна в телесното тегло, главоболие, мигрена.</p>
Нечести	<p><i>Сърдечно-съдови нарушения:</i> Повишаване на кръвното налягане</p> <p><i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i> Намаляване на менструалния цикъл</p> <p><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i> Задържане на течности</p>
Редки	<p><i>Нарушения на ендокринната система:</i> намалена глюкозна поносимост, повишена кръвна захар, повишена необходимост от инсулин, панкреатит.</p> <p><i>Нарушения на очите:</i> намалена епифора, намалена поносимост към контактни лещи.</p> <p><i>Съдови нарушения:</i> венозен тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия), артериален тромбемболизъм (миокарден инфаркт, исхемичен пристъп), виж също т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.</p> <p><i>Хепато-билиарни нарушения:</i> обратимо повишаване нивата на трансаминаза, хепатит, интрахепатална холестаза, жлъчни камъни, доброкачествен аденом на черния дроб, огнищна нодуларна хиперплазия.</p> <p><i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i> хлоазма, пруритус, алопеция.</p>

Увеличаването на радиоiod демонстрира, че функция на щитовидната функция не е нарушена. Има увеличаване на свързания с протеин йод в серума, подобно на това при бременност и при приемането на естрогени. Това по-скоро е резултат от увеличената способност на плазмените протеини да свързват щитовидни хормони, отколкото на някаква промяна във функционирането на жлезата. Поради това при жени, приемащи лекарствения продукт, съдържанието на свързания с протеин йод в кръвния серум не трябва да се използва за изследване на щитовидната функция.

Лекарственият продукт може да ускори утаяването на еритроцитите при липса на заболяване. Този ефект е поради промяната в пропорцията на фракциите на плазмените протеини. Документирано е и увеличаване на нивата на мед, желязо и алкална фосфатаза в плазмата.

Менструални промени:



1. *Намаляване на менструалното кръвотечение:* Това не е ненормално и може да се очаква при някои пациентки. Това дори може да бъде полезно, ако е имало тежки предшествващи периоди.

2. *Липсваща менструация:* Понякога може да не се появи кръвотечение. Ако таблетките са приемани правилно, възможността за бременност е малко вероятна. Ако липсва кръвотечение по време на периода без таблетки, трябва да се изключи вероятността от бременност преди започване на следващата опаковка.

Интерменструално кървене: Понякога се появява „зацапващо“ или по-тежко нередовно кървене по време на приемане на таблетките, особено в първите няколко цикъла, което нормално спира спонтанно. Ето защо приемането на МЕЛЕВА трябва да продължи, дори ако се появи нередовно кръвотечение. Ако нередовното кръвотечение персистира, са наложителни диагностични мерки за изключване на органична причина, а тези мерки могат да включват и кюртаж. Това също се прилага в случай на поява на „зацапващо“ кървене на равни интервали в отделни последователни цикли или което се появява за първи път след продължителна употреба на МЕЛЕВА.

Влияние върху кръвната картина: Употребата на орални контрацептиви може да повлияе резултатите от определени лабораторни тестове, включително биохимичните параметри на черния дроб, щитовидната жлеза, адреналната и бъбречната функция, плазмените нива на транспортиращи протеини и липидните/липопротеинни фракции, параметрите на въглехидратния метаболизъм и параметрите на съсирването и фибринолизата. Поради това лабораторният персонал трябва да бъде предупреден за употребата на орални контрацептиви, когато се налага използването на лабораторни тестове.

Виж също т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

4.8 Предозиране

Не са докладвани сериозни вредни ефекти при предозиране. Предозирането може да предизвика гадене, повръщане и, при по-млади жени, вагинално кръвотечение. Няма специфични антидоти и лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиандрогени и естрогени.

АТС код : G03NB01

Активното вещество *cyproterone acetate* в МЕЛЕВА подтиска влиянието на естествено произвежданите андрогени. Възможно е да се лекуват заболявания, причинени или от повишено производство на андроген, или от специална чувствителност към тези хормони. Приемът на МЕЛЕВА намалява увеличената мастна секреция, която има значение за поява на акне и себорея. След 3-4 месеца лечение се наблюдава излекуване на обрива от акнето. Лечението с МЕЛЕВА се препоръчва за жени във фертилна възраст с лек хирзутизъм, особено при леко увеличаване на окосмяването по лицето. Ефектът от лечението се проявява едва след няколко месечно лечение.

В допълнение към антиандрогенния ефект, *cyproterone acetate* има силен прогестагенен ефект. Ако се приема самостоятелно, *cyproterone acetate* предизвиква нередовен цикъл, но това може да се избегне, като *cyproterone acetate* се използва в комбинация с *ethinyloestradiol*, както е при МЕЛЕВА. Това е приложимо, само когато лекарственият продукт се приема в съответствие с указанията.

Ефектът от оралните контрацептиви се основава на взаимодействието на различни фактори, най-важните от които са потискане на овулацията и промяна в цервикалния секрет.



5.2 Фармакокинетични свойства

Cyproterone acetate: След перорален прием *cyproterone acetate* напълно се абсорбира в голям дозов диапазон. Поемането на *cyproterone acetate* води до максимално серумно ниво от 15 ng *cyproterone acetate*/ml за 1,6 часа. След това серумното плазмено ниво намалява в две фази, характеризиращи се с полуживот от 0,8 часа и 2,3 дни. Пълният клирънс на *cyproterone acetate* от серума е 3,6 ml/min/kg. *Cyproterone acetate* се метаболизира чрез хидроксилиране и конюгиране. Основният метаболит в човешката плазма е 15 β-хидрокси дериват. Някои части от дозата се отделят непроменени с жлъчката. По-голяма част от дозата се отделя под формата на метаболити в съотношение пикочни към жлъчни 3:7. Ензимът, който участва в метаболизма на *cyproterone acetate*, е цитохром P450 3A4. Бъбречната и жлъчната екскреция има период на полу-живот от 1,9 дни. Метаболити от плазмата се елиминират в подобна степен, с период на полу-живот от 1,7 дни.

Cyproterone acetate е почти изключително свързан с плазменния албумин. Около 3,5-4,0% от общите лекарствените нива не са свързани. Тъй като протеиновото свързване не е специфично, промените в плазмените нива на свързания с половите хормони глобулин (СПХГ) не повлияват фармакокинетичните параметри на *cyproterone acetate*.

Във връзка с дългия период на полу-живот от плазмата (серума) и дневния прием, *cyproterone acetate* се натрупва по време на един лечебен цикъл. Средният максимум на лекарствените серумни нива нараства от 15 ng/ml (1-ви ден) до 21 ng/ml и 24 ng/ml съответно в края на лечебни курсове 1 и 3. Площта под кривата на концентрацията спрямо времето нараства 2,2 пъти (края на цикъл 1) и 2,4 пъти (края на цикъл 3).

Steady state условията се достигат след около 10 дни. По време на продължително лечение *cyproterone acetate* се натрупва през лечебните цикли чрез фактор 2.

Абсолютната бионаличност на *cyproterone acetate* е почти пълна (88% от дозата). Относителната бионаличност на *cyproterone acetate* от лекарственото продукт е 109% в сравнение с водна микрокристална суспензия.

Етинилестрадиол: Перорално приетият *ethinylestradiol* се абсорбира бързо и напълно.

След прием на *ethinylestradiol* максималните серумни нива от около 80 pg/ml се достигат за 1,7 часа. След това плазмените нива на *ethinylestradiol* намаляват в две фази, характеризиращи се с периоди на полу-живот съответно 1-2 часа и около 20 часа. По аналитични причини тези параметри могат да бъдат изчислени само за високи дозировки.

За *ethinylestradiol* е установен видим обем на разпространение около 5 l/kg и метаболитна норма на клирънс от плазмата около 5 ml/min/kg.

Ethinylestradiol е високо, но неспецифично свързан със серумния албумин. 2% от лекарствените нива присъстват като несвързани. По време на абсорбцията и първото преминаване през черния дроб *ethinylestradiol* се метаболизира в намалена абсолютна и променлива перорална бионаличност.

Ethinylestradiol не се екскретира, но главно метаболитите му се отделят чрез бъбреците и жлъчката в съотношение 4:6 с период на полуживот около 1 ден. Според продължителния полуживот на крайната фаза на разпространение от плазмата и дневния прием, *steady state* се достига след 3-4 дни и е по-високо с 30-40% в сравнение с единична доза. Относителната бионаличност (в сравнение с водна микрокристална суспензия) на *ethinylestradiol* в МЗЛЕВА е почти пълна.



Системната бионаличност на *ethinylestradiol* може да се повлияе и в двете посоки от други лекарства. Няма взаимодействие с високи дози на витамин С. *Ethinylestradiol* индуцира чернодробната синтеза на СПХГ и кортикостероидно свързан глобулин (КСГ) по време на продължителна употреба. Степента на индуциране на СПХГ обаче зависи от химическата структура и дозата на ко-приложения прогестин.

По време на лечението с МЕЛЕВА, СПХГ концентрациите в серума нарастват от около 100 nmol/l до 300 nmol/l, а серумните концентрации на КСГ нарастват от около 50 µg/ml до 95 µg/ml.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

Експериментални проучвания за поносимост при животни след перорален прием не докладват за неочаквани данни, които да препятстват използването на МЕЛЕВА при хора в препоръчителните дози.

Не са провеждани експериментални проучвания при животни за чувствителност към *ethinylestradiol* и *cypoterone acetate*.

Ембрионална токсичност/тератогенеза

Проучванията за ембрионална токсичност или тератогенен ефект при използването и на двете активни съставки не са показали атипични данни. Не е забелязан тератогенен ефект върху фетуса в резултат на лечението през фазата на ембриогенезата, през която се обособяват външните полови органи.

Приемането на *cypoterone acetate* през фазата на ембриогенезата, през която се обособяват външните полови органи (около 45-ия ден от бременността), би могло да доведе до феминизация на мъжкия зародиш, ако приемът е бил в по-високи дози. Изследване на новородени деца, чиито майки са приемали *cypoterone acetate* през критичния период, не разкриват признаци на феминизация. Въпреки това, МЕЛЕВА не бива да бъде използван по време на бременността.

Генотоксичност и канцерогенност

При първоначалните сериозни проучвания за генотоксичност на *cypoterone acetate* са получени негативни резултати. Други тестове с *cypoterone acetate* обаче показват, че той може да причини образуване на разклонения и промяна във възстановителната активност на ДНК в чернодробните клетки при плъхове и маймуни, а също така и в наскоро изолирани чернодробни клетки на хора, като не е забелязано разклоняване на ДНК при чернодробни клетки на кучета. Обхватът на формирането на разклонения на ДНК се наблюдава при дози, които се използват при лечението с *cypoterone acetate*. *In-vivo* последиците от това са увеличаване на проявяването на фокално, най-вероятно неопластично чернодробно увреждане с промени на клетъчните ензими при женски плъхове и увеличена честота на мутациите при генно-модифицирани плъхове, с бактериален ген като прицел на мутацията.

Клиничният опит и епидемиологични проучвания не подкрепят предположението за повишена честота на чернодробните тумори при хора. Проучванията на карциногенните свойства на *cypoterone acetate* при гризачи не докладват за увеличен риск. Все пак трябва да се изтъкне, че половите хормони могат да стимулират растежа на някои хормонално зависими тъкани и тумори. Проведените проучвания не съдържат данни срещу използването на МЕЛЕВА при хора. Вижте препоръчителната симптоматика и препоръчителната дозировка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:



Лактоза монохидрат
Повидон К 25
Карбоксиметил скорбяла тип
Безводен колодиален силициев диоксид
Колодиален алуминиев оксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза (Е 464)
Макрогол 4000
Титанов диоксид (Е 171)
Железни оксиди (жълт, черен и червен) (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

21 филмирани таблетки в PVC / алуминиев блистер.
3x21 филмирани таблетки в PVC / алуминиев блистер.
6x21 филмирани таблетки в PVC / алуминиев блистер.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални препоръки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medico Uno Worldwide (Cyprus) Ltd.
2 Grigori Afxentiou Street, Akamia Center,
6023 Larnaca
Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2012 г.

