ЛП-№(003978)-(РГ-RU) от 12.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Меллева, 0,1 мг/0,02 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: левоноргестрел+ этинилэстрадиол

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,10 мг левоноргестрела и 0,02 мг этинилэстрадиола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная – 89,38 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Пероральная контрацепция.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Способ применения: внутрь.

Режим дозирования

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному в упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды. Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме таблеток, в течение которого обычно развивается кровотечение «отмены». Кровотечение, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Начало приема препарата Меллева

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце

Прием препарата следует начинать в первый день менструального цикла (в первый день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

При переходе с других комбинированных гормональных контрацептивов (КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Предпочтительно начать прием препарата Меллева на следующий день после приема последней гормонсодержащей (активной) таблетки принимаемого контрацептива, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва в приеме (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). При переходе с вагинального кольца, трансдермального пластыря предпочтительно начать прием препарата Меллева в день удаления кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

Переход с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантаты), или внутриматочных систем (ВМС) с контролируемым высвобождением гестагена)

Женщина может перейти с «мини-пили» на препарат Меллева в любой день (без перерыва), с имплантата или ВМС с гестагеном - в день его удаления, с инъекционной формы — со дня, когда должна была бы быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в I триместре беременности

Женщина может начать прием препарата немедленно. В этом случае нет необходимости в использовании дополнительных методов контрацепции.

После родов при отсутствии грудного вскармливания или аборта во II триместре беременности

Женщине должно быть рекомендовано начать прием препарата на 21–28 день после родов, или аборта во II триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако, если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема препарата Меллева должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Пропуск приема таблетки

Если опоздание в приеме препарата составило **менее 12 ч**, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме препарата составило **более 12 ч**, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- прием препарата не должен быть прерван более чем на 7 дней;
- 7 дней непрерывного приема таблеток требуется для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Соответственно можно дать следующие рекомендации, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч:

- *Первая неделя приема препарата*

Женщина должна принять последнее пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе этот пропуск к перерыву в приеме таблеток, тем больше вероятность наступления беременности.

- *Вторая неделя приема препарата*

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время.

При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

- *Третья неделя приема препарата*

Риск снижения контрацептивной защиты неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток.

Женщина должна строго придерживаться одной из двух представленных ниже схем. При этом если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае женщине рекомендуется использовать первую из предложенных схем и дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней:

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблетки из следующей упаковки следует начать сразу же (то есть перерыва между упаковками делать не следует). Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончится прием таблеток из второй упаковки, но могут отмечаться «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток.

2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв на 7 дней, включая день пропуска таблеток, и затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время перерыва в приеме таблеток у нее нет кровотечения «отмены», необходимо исключить беременность.

<u>Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств</u>

В случае рвоты или тяжелой диареи всасывание препарата может быть неполным, поэтому женщине необходимо принять дополнительные меры контрацепции.

Если у женщины была рвота или диарея в течение 4 ч после приема таблетки, всасывание может быть неполным и должны быть приняты дополнительные контрацептивные меры. В этих случаях следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того, чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, женщина должна продолжить прием таблеток из новой упаковки сразу после того, как приняты все таблетки из предыдущей, без перерыва в приеме. Таблетки из этой новой упаковки могут приниматься так долго, как желает женщина (до тех пор, пока упаковка не закончится). На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться «мажущие» выделения из влагалища или «прорывные» маточные кровотечения. Возобновить прием препарата Меллева из новой упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения «отмены», и в дальнейшем, будут «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток из второй упаковки (так же как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

Особые группы пациентов

Применение у пациенток пожилого возраста

Применение препарата Меллева не показано после наступления менопаузы.

Применение при нарушении функции печени

Применение препарата Меллева противопоказано при печеночной недостаточности, острых и тяжелых заболеваниях печени до нормализации показателей функциональных проб (см. раздел 4.3).

Применение при нарушении функции почек

Препарат Меллева специально не изучался у женщин с нарушением функции почек. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких женщин.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Меллева в качестве контрацептивного средства изучены у женщин репродуктивного возраста. Предполагается, что в постпубертатном периоде до 18 лет эффективность и безопасность препарата аналогичны таковым у женщин после 18 лет. Применение препарата до наступления менархе не показано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.3. Противопоказания

Применение препарата Меллева противопоказано при наличии какого-либо из состояний/заболеваний/факторов риска, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются на фоне его приема, прием препарата должен быть немедленно прекращен:

- гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт);
- состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (см. раздел 4.4);
- наследственная или приобретенная предрасположенность к венозным или артериальным тромбозам, такая как резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия и наличие антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность, острые или тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функциональных проб печени);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- аменорея неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Меллева в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников), возраст старше 35 лет у некурящих женщин;
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых нарушений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- хронические заболевания печени при нормальных показателях функциональных проб печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности в анамнезе, хорея Сиденгама);
- послеродовой период;
- у женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

При принятии решения о применении препарата Меллева необходимо учитывать сопутствующие индивидуальные факторы риска, особенно факторы риска ВТЭ. Кроме

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

того, риск ВТЭ при применении препарата Меллева необходимо сравнить с риском ВТЭ при применении других гормональных контрацептивных препаратов.

Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Меллева в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться с врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приеме КОК. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития ВТЭ максимален в первый год приема КОК. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления применения одного и того же или другого КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупномасштабного проспективного исследования с участием трех групп пациенток показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (<50 мкг этинилэстрадиола) в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.
ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).
ВТЭ в виде тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии может развиться при применении любых КОК.

Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Симптомы тромбоза глубоких вен: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль и дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышением температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.
Симптомы тромбоэмболии легочной артерии: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканьем; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые их этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более или менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекции дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда.
Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела; внезапная спутанность сознания; проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки; головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей; «острый» живот.
Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной с иррадиацией в спину, челюсть, гортань, левую руку, эпигастральную область; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.
Артериальная тромбоэмболия может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.
У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. В этом случае применение препарата Меллева противопоказано.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается:

– с возрастом;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);
- при наличии:
  - ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
  - семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии, когда- либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата;
  - длительной иммобилизации, обширного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях прием препарата Меллева необходимо прекратить (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 ч) также является фактором риска развития ВТЭ, особенно при наличии других факторов риска:
    - дислипопротеинемии;
    - артериальной гипертензии;
    - мигрени;
    - пороков клапанов сердца;
    - фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относится следующее: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (<0,05 мг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у рожавших женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшинному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Злокачественные опухоли могут оказаться жизнеугрожающими или привести к летальному исходу.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Доклинические данные о безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Лабораторные тесты

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме (например, кортикостероид-связывающего глобулина), фракции липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Меллева может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, желудочно-кишечных расстройствах (рвоте и диарее) или в результате лекарственного взаимодействия.

Влияние на характер менструальноподобного кровотечения

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровотечения из влагалища («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных менструальноподобных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если нерегулярные менструальноподобные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение «отмены». Если препарат Меллева принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при нерегулярном применении препарата и отсутствии двух подряд менструальноподобных кровотечений, прием препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением приема препарата Меллева следует подробно ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование, исключить беременность. Объем исследований и частота контрольных осмотров должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 6 месяцев). Как правило, обследование включает измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений; определение индекса массы тела; оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки (тест по Папаниколау).

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или, ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: холестатическая желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; образование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности в анамнезе; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека прием эстрогенов может вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функциональных проб печени не вернутся в норму. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, коррекция дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, как правило, не требуется. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме ко времени приема препарата Меллева должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Каждая таблетка Меллева содержит 89,38 мг лактозы безводной. Пациентам с непереносимостью галактозы, общей недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат.

Необходимо иметь в виду, что препарат Меллева не предохраняет от ВИЧ- инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Для выявления потенциальных взаимодействий следует ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих лекарственных препаратов.

Влияние других лекарственных средств на КОК

Лекарственные средства, увеличивающие клиренс КОК (препараты-индукторы микросомальных ферментов)

Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиться клиренс половых гормонов, что в свою очередь может привести к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. К препаратам-индукторам микросомальных ферментов печени относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, felбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный. Препараты, содержащие зверобой продырявленный, оказывают влияние на клиренс КОК еще в течение двух недель после окончания их применения. Женщины, принимающие препараты-индукторы микросомальных ферментов печени, дополнительно к препарату Меллева должны временно использовать барьерные методы контрацепции, или выбрать другой негормональный метод контрацепции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема препарата-индуктора микросомальных ферментов и еще в течение 28 дней после его отмены. В случае необходимости продолжения приема препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени после приема последней таблетки препарата Меллева из текущей упаковки, следует начать прием таблеток из новой упаковки без обычного перерыва в приеме таблеток.

Лекарственные средства, снижающие клиренс КОК (препараты-ингибиторы микросомальных ферментов печени)

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты (итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, антибиотики группы макролидов (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем, грейпфрутовый сок могут повышать концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих.

Лекарственные средства с различным влиянием на клиренс КОК

Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена и прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

Влияние на кишечно-печеночную регуляцию

По данным отдельных исследователей, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклины) могут снижать кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов, тем самым, снижая концентрацию этинилэстрадиола.

Во время приема антибиотиков (за исключением рифампицина и гризеофульвина) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Ухудшение всасывания

На фоне совместного приема с препаратами, усиливающими моторику желудочно-кишечного тракта (например, с метоклопрамидом), может наблюдаться ухудшение всасывания КОК.

Влияние КОК на другие лекарственные препараты

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тролеандомицин может повышать риск развития внутрипеченочного холестаза при одновременном применении с КОК.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Меллева противопоказано во время беременности.
При наступлении беременности во время применения препарата Меллева препарат следует немедленно отменить.

Лактация

Прием КОК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и негативно влиять на ребенка.
Применение препарата Меллева противопоказано в период грудного вскармливания.

Фертильность

Если беременность выявляется на фоне приема препарата Меллева, препарат следует немедленно отменить. Однако большинство эпидемиологических исследований не выявили повышенного риска возникновения дефектов развития у детей, чьи матери получали КОК до беременности, или тератогенного действия, когда КОК принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарата Меллева не влияет или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто при применении комбинации этинилэстрадиол + левоноргестрел наблюдались такие нежелательные реакции (НР) как тошнота, боль в животе, увеличение массы тела, головная боль, сниженное настроение, измененное настроение, болезненная чувствительность молочных желез, боль в области молочных желез.

Табличное резюме нежелательных реакций

При приеме комбинации этинилэстрадиол + левоноргестрел отмечались описанные ниже нежелательные реакции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нежелательные реакции разделены на группы в соответствии с системно-органными классами MedDRA с указанием их частоты: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс MedDRA	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания		задержка жидкости	
Психические нарушения	снижение настроения, перепады настроения	снижение либидо	повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень	
Нарушения со стороны органа зрения			непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
Нарушения со стороны сосудов			венозная тромбоэмболия (ВТЭ) артериальная тромбоэмболия (АТЭ)
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, боль в животе	рвота, диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, крапивница	узловатая эритема, многоформная эритема

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс MedDRA	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	болезненность молочных желез, нагрубание молочных желез	гипертрофия молочных желез	выделения из половых путей, выделения из молочных желез
Лабораторные и инструментальные данные	увеличение массы тела		снижение массы тела

Сообщалось о следующих серьезных нежелательных явлениях у женщин, применяющих КОК. Подробная информация представлена в разделе 4.4:

- Венозные тромбоэмболические нарушения;
- Артериальные тромбоэмболические нарушения;
- Повышение артериального давления;
- Гипертриглицеридемия;
- Изменения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность;
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);
- Нарушение показателей функциональных проб печени;
- Хлоазма;
- Наступление или ухудшение состояний, для которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности в анамнезе; потеря слуха, связанная с отосклерозом; болезнь Крона; язвенный колит; эндометриоз; фиброма матки; эпилепсия; мигрень;
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, повышена очень незначительно. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин, применяющих КОК,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинно-следственная связь возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена. Дополнительную информацию смотрите в разделе 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1,
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).
Тел.: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Адрес в интернете: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA07

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Механизм действия

Меллева – низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект препарата Меллева осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и изменение вязкости секрета шейки матки, в результате чего он становится непроницаемым для сперматозоидов.

Фармакодинамические эффекты

При правильном применении препарата индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин, принимающих контрацептивный препарат в течение одного года) составляет 0,69. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КОК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск развития железодефицитной анемии.

5.2. Фармакокинетические свойства

- **Этинилэстрадиол**

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} в сыворотке крови, равная примерно 50 мкг/мл, достигается через 1-2 ч.. Во время всасывания и первого прохождения через печень этинилэстрадиол в значительной степени метаболизируется, в результате чего его средняя биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45% (индивидуальные различия в пределах 20-65%).

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью (приблизительно 98%), но неспецифически связывается с альбумином сыворотки крови и вызывает увеличение концентрации ГСПГ. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола равен 2,8-8,6 л/кг.

Биотрансформация

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Основной путь метаболизма - ароматическое гидроксилирование.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При этом образуются различные гидроксилированные и метилированные метаболиты, которые присутствуют как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость клиренса из сыворотки крови составляет 2,3-7 мл/мин/кг.

Элиминация

Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови носит двухфазный характер; первая фаза характеризуется $T_{1/2}$ около 1 ч, вторая – 10-20 ч. В неизмененном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6 с $T_{1/2}$ около 24 ч.

Линейность

При ежедневном пероральном приеме препарата Меллева концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови увеличивается примерно в 2 раза. Учитывая изменчивый $T_{1/2}$ в терминальной фазе и ежедневный пероральный прием, равновесная концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови достигается примерно через одну неделю.

- **Левоноргестрел**

Абсорбция

После перорального приема левоноргестрел быстро и полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь после приема пищи максимальная концентрация (C_{max}) левоноргестрела в сыворотке крови, равная 2,3 нг/мл, достигается примерно через 1,3 ч. Биодоступность левоноргестрела после перорального приема составляет около 100%.

Распределение

Левоноргестрел связывается с альбумином сыворотки крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободном виде находится лишь 1,1% от общей концентрации в сыворотке крови; примерно 65% - специфически связано с ГПСГ и около 35% – неспецифически связано с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение концентрации ГСПГ влияет на относительное распределение белковых фракций, связанных с левоноргестрелом. Фракция, связанная с ГСПГ, увеличивается, а фракция, связанная с альбумином, уменьшается. Средний кажущийся объем распределения составляет 129 л.

Биотрансформация

Левоноргестрел полностью метаболизируется известными путями метаболизма стероидов. Скорость клиренса из сыворотки крови составляет примерно 1,0 мл/мин/кг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Элиминация

Концентрация левоноргестрела в сыворотке крови подвергается двухфазному снижению. Период полувыведения в терминальную фазу составляет около 25 ч. В неизмененном виде из организма не выводится.

Левоноргестрел выводится в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении примерно 1:1. Период полувыведения ($T_{1/2}$) метаболитов составляет около 24 ч.

Линейность

В результате ежедневного приема препарата концентрация левоноргестрела в сыворотке крови увеличивается примерно в 3 раза, и во второй половине цикла применения достигается равновесная концентрация. На фармакокинетику левоноргестрела оказывает влияние концентрация ГСПГ, которая при применении левоноргестрела вместе с этинилэстрадиолом возрастает примерно в 1,5-1,6 раза. При равновесной концентрации объем распределения и скорость клиренса сокращаются, соответственно, до 100 л и 0,7 мл/мин/кг.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях (общей токсичности, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности) не обнаружено других эффектов, кроме тех, которые можно объяснить на основании известного гормонального профиля этинилэстрадиола и левоноргестрела.

Однако следует учитывать, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Оценка экологических рисков

В исследованиях по оценке экологических рисков установлено, что левоноргестрел и этинилэстрадиол оказывают влияние на репродуктивную функцию и могут представлять опасность для водной среды (см. раздел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза безводная
Повидон К30 (Е1201)
Магния стеарат (Е470b)
Оболочка:
Поливиниловый спирт частично гидролизованный (Е1203)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 3350

Алюминиевый лак, содержащий краситель Красный очаровательный АС (E129)

Лецитин соевый (E322)

Железа оксид красный (E172)

Алюминиевый лак, содержащий краситель Индигокармин (E132)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 21 таблетке в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с защитными этикетками контроля первого вскрытия упаковки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Левоноргестрел и этинилэстрадиол могут представлять опасность для окружающей среды (см. раздел 5.3). Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Чешская Республика

Зентива к.с.

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Тел.: (+420) 267 242 464

Электронная почта: regulatory@zentiva.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2023 № 25609
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Российская Федерация

ООО «Зентива Фарма», Россия.

127030, г. Москва, вн.тер.г. м. о. Тверской,

ул. Новослободская, д. 31, стр. 4, помещ. VI.

Тел.: +7 (499) 350-13-48

Электронная почта: PV-Russia@zentiva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Меллева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eurasiancommission.org