

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>2000201</u>
Разрешение № <u>B61M7Mр-6126</u>
Одобрение № <u>20-12-2022</u>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Марвелон 0,15 mg/0,03 mg таблетки
Marvelon 0,15 mg/0,03 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,15 mg дезогестрел (*desogestrel*) и 0,03 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза < 80 mg
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за перорална употреба
Кръгли, двойноизпъкнали таблетки, 6 mm в диаметър. От едната страна са кодирани с надпис TR над цифрата 5, а от другата страна – с Organon*.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Контрацепция

Решението да се предприше Марвелон трябва да се вземе след като се преценят настоящите рискови фактори при всяка отделна жена, в частност свързаните с венозна тромбоемболия (ВТЕ), както и как рискът от ВТЕ при употреба на Марвелон се съотнася с риска при употреба на други КХК (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Взема се по една таблетка дневно в продължение на 21 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва след 7-дневен интервал без прием на таблетки, по време на който обикновено се получава менструално кървене. Обичайно то започва на 2-3 ден след приема на последната таблетка и е възможно да не е приключило до началото на следващата опаковка.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Марвелон при девойки на възраст под 18 години не са проучени.

Начин на приложение

Перорално приложение



Как да се приема Марвелон

Таблетките трябва да се вземат всеки ден, по едно и също време, в реда посочен в опаковката, с малко течност.

Как се започва приемът на Марвелон

Ако преди това не е използван хормонален контрацептив (през предходния месец)

Приемът на таблетките трябва да започне на първия ден от естествения цикъл (т.е. първия ден от менструалното кървене). Може да се започне и на 2-5 ден от цикъла, но в първите седем дни от приема на таблетките се препоръчва приложението на бариерен метод за контрацепция.

Ако преди това е бил приеман комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран перорален контрацептив (КПК), вагинален пръстен или трансдермален пластир)

За предпочитане е жената да започне приема на Марвелон на следващия ден след приема на последната активна таблетка (последната таблетка, съдържаща лекарствено вещество) от предишния КХК и най-късно в деня след обичайния период на прекъсване или след последната плацебо таблетка от предишния КХК. В случай на предшествашо използване на вагинален пръстен или трансдермален пластир, за предпочитане е жената да започне приема на Марвелон в деня на отстраняването му или най-късно когато трябва да се направи следващата апликация.

Ако жената е спазвала последователно и правилно своя предишен начин на контрацепция и е достатъчно сигурна, че не е бременна, тя може да премине от нейния предишен комбиниран хормонален контрацептив към Марвелон във всеки един ден от цикъла.

Интервалът без прием на предишния контрацептив не трябва никога да надвишава препоръчаната продължителност.

Не всички контрацептивни методи (трансдермален пластир, вагинален пръстен) се маркетират в страните от ЕС.

Ако преди това е бил използван метод на контрацепция само с прогестоген (минитаблетка, инжекция, имплантат) или прогестоген-освобождаваща вътрематочна система (ВМС)

Жената може да премине от прием на минитаблетка, в който и да е ден (от имплантат или ВМС - в деня на тяхното отстраняване, от инжекция – в деня, в който би трябвало да се постави следващата инжекция), но при всеки един от тези случаи тя трябва да бъде посъветвана през първите 7 дни от приема на таблетките да прилага допълнително бариерен метод на контрацепция.

След аборт в първи триместър на бременността

Жената може да започне приема на таблетките веднага. В този случай не се налага използването на допълнителен контрацептивен метод.

След раждане или аборт във втори триместър на бременността

За кърмещи жени вижте точка 4.6.

Жените трябва да бъдат посъветвани да започнат приема на таблетки на 21-ия до 28-ия ден след раждане или аборт във втори триместър. Ако се започне по-късно, през първите седем дни от приема, жената трябва да използва допълнителен бариерен контрацептивен метод. Ако вече е бил осъществен полов контакт, трябва да бъде изключена евентуална бременност, преди жената да започне приема на КХК или да се изчака първото менструално кървене.



Пропуснат прием на таблетки

Ако жената е закъсняла с не повече от 12 часа за вземането на таблетка, контрацептивната защита не е намалена. Жената трябва да приеме таблетката веднага щом си спомни и да продължи със следващата таблетка в обичайното време.

Ако жената е закъсняла с повече от 12 часа за вземането на таблетка, контрацептивната защита може да бъде намалена. При пропуснат прием на таблетки, трябва да се спазват две основни правила:

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

В съответствие с това, за нуждите на всекидневната практика се препоръчват следните правила:

• Първа седмица

Жената 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 жената време. В следващите 7 дни трябва да се използва допълнително и бариерен метод, напр. презерватив. Ако в предходните седем дни е бил осъществен полов контакт, 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 на почивка (без прием на таблетки).

• Втора седмица

Жената трябва да вземе пропуснатата таблетка, веднага след като си спомни, дори и това да означава прием на две таблетки едновременно. След това тя продължава да приема таблетките по същата схема. При условие, че жената е приемала правилно таблетките си в седмицата, предхождаща пропуснатата таблетка, не е необходимо да се използват допълнителни контрацептивни методи. Ако случаят не е такъв обаче, или е пропусната повече от една таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителни предпазни мерки през следващите седем дни.

• Трета седмица

Рискът от намаляване надеждността на лекарствения продукт е повишен поради приближаващия интервал, през който не се взема таблетка. Въпреки това, чрез адаптиране на схемата за приема, намалението на контрацептивната активност може да бъде предотвратено. Ако жената е приемала правилно таблетките през последните седем дни предхождащи пропуснатия прием, не е необходимо да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки, ако се следва една от двете възможности, посочени по-долу. Ако обаче таблетките не са били приемани правилно, тогава жената трябва да бъде посъветвана да следва първата от двете възможности и да използва допълнителни предпазни средства през следващите седем дни.

1. Жената трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага след като си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно.

След това приемът на таблетките продължава по обичайната схема. Следващата опаковка трябва да се започне веднага след свършване на предходната, без интервал между тях. Малко вероятно е жената да получи кървене поради прекъсване на приема в края на втората опаковка, но може да получи зацапване или пробивно кървене в дните, в които приема таблетки.



2. Жената може да бъде посъветвана да преустанови приема на таблетки от започнатата опаковка. Тя трябва да направи прекъсване на приема за седем дни, включващо и пропуснатата таблетка, след което да започне приема на таблетки от следващата опаковка.

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

Съвет в случай на стомашно-чревни разстройства

В случай на тежко стомашно-чревно разстройство абсорбцията може да не е пълна и трябва да се приложи допълнителен контрацептивен метод.

При повръщане, появило се 3-4 часа след приема на поредната таблетка, се прилагат препоръките отнасящи се до пропуснатата таблетка, както е посочено в точка 4.2 „Пропуснат прием на таблетки“. Ако жената не желае да промени обичайната си схема на прием, тя трябва да вземе необходимата извънредна таблетка(и) от друга опаковка.

Как да се измести или да се отложи менструация

Отлагането на менструацията не е показание на продукта. Все пак, ако в извънредни случаи се налага отлагане на менструацията, жената трябва да продължи с приема на следваща опаковка Марвелон, без интервал на почивка между двете опаковки. Отлагането може да продължи толкова колкото е желанието на жената, до приключване на втората опаковка. През това време жената може да получи пробивно кървене или зацапване. Редовният прием на Марвелон трябва да започне след седем дневен интервал без прием на таблетки.

За да си измести менструацията в друг ден от седмицата, жената може да бъде посъветвана да съкрати свободния от прием на таблетки интервал с толкова дни с колкото желае. Колкото по-скъсен е този интервал, толкова по-голям е рискът жената да не получи кървене поради прекъсване на приема, 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 хормонални контрацептиви (КХК) не трябва да бъдат прилагани в следните случаи. Ако някой от тях се появи за първи път по време на приложението на КХК, продуктът трябва незабавно да се спре.

- Наличие на или риск за венозна тромбоемболия (ВТЕ)
 - венозна тромбоемболия – настояща ВТЕ (с прием на антикоагуланти) или анамнеза за ВТЕ (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])
 - известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоемболия, като например резистентност към активирания протеин С (АПС) (включително фактор V-Leiden), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S.
 - голяма операция с продължително обездвижване (вж. точка 4.4).
 - висок риск за венозна тромбоемболия, дължащ се на множество рискови фактори (вж. точка 4.4).
- Наличие на или риск за артериална тромбоемболия (АТЕ)
 - артериална тромбоемболия – настояща артериална тромбоемболия, анамнеза за артериална тромбоемболия (напр. миокарден инфаркт) или продромално състояние (напр. стенокардия).



- мозъчно-съдова болест – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА).
- известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като например хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант).
- анамнеза за мигрена с огнищни неврологични симптоми.
- висок риск за артериална тромбоемболия, дължащ се на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на един сериозен рисков фактор, като:
 - захарен диабет със съдови симптоми;
 - тежка хипертония;
 - тежка дислипипотеинемия
- Панкреатит или анамнеза за панкреатит, ако е бил свързан с тежка хипертриглицеридемия.
- Настоящо или прекарано в миналото тежко чернодробно заболяване, при което показателите на чернодробната функция не са се нормализирали.
- Анамнеза за или настоящи чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Установени или суспектни хормонозависими неоплазми (напр. на половите органи или гърдата).
- Ендометриална хиперплазия.
- Вагинално кръвотечение с неясен произход.
- Установена или предполагаема бременност.
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Марвелон е противопоказан при едновременна употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир или лекарствени продукти, съдържащи глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако някое от посочените по-долу състояния или рискови фактори е налице, с жената трябва да се обсъди дали употребата на Марвелон е подходяща.

В случай че настъпи влошаване или първа поява на някое от тези състояния, жената трябва бъде посъветвана да се консултира със своя лекар, който да прецени дали е необходимо да се преустанови приемът на Марвелон.

1. Нарушения в кръвообращението

Риск за венозна тромбоемболия (ВТЕ)

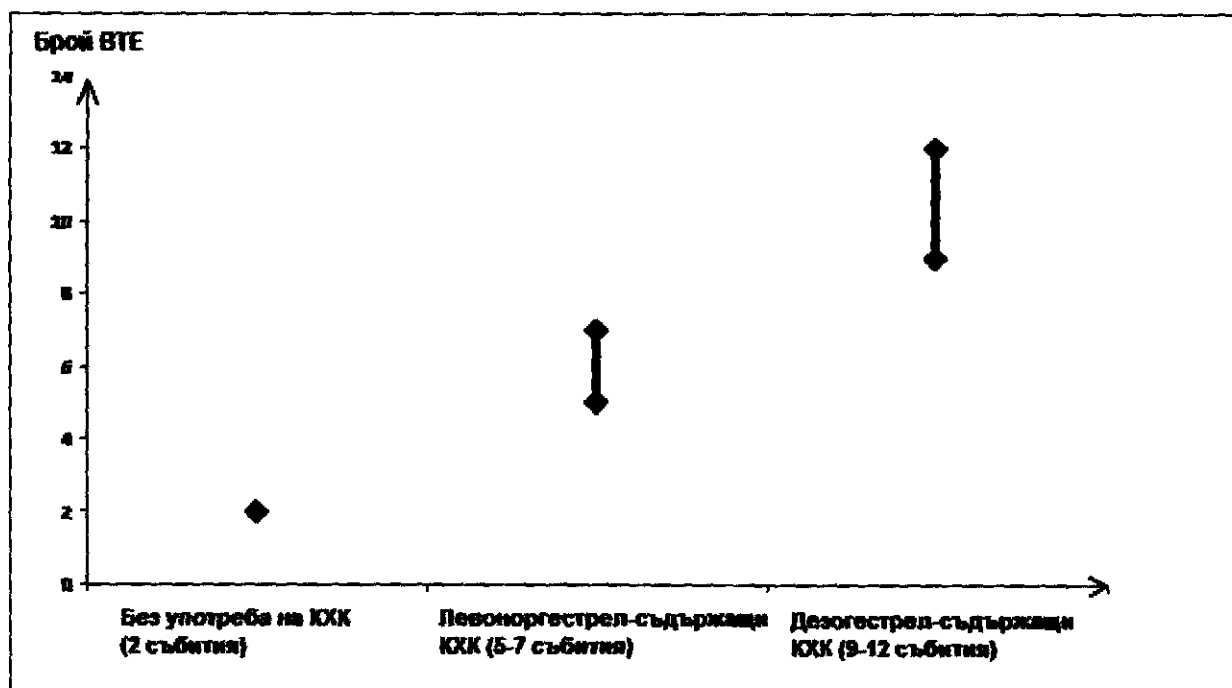
- Приемът на който и да е комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК. Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са с най-нисък риск от ВТЕ. Други продукти, като Марвелон, може да повишат нивото на риск до два пъти. Решението за употреба на който и да е продукт, различен от тези, за които е известно, че са с по-нисък риск за ВТЕ, трябва да се вземе само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска за ВТЕ при употреба на Марвелон, като настоящите рискови фактори при нея повлияват този риск и че рискът от събитие на ВТЕ е най-висок през първата година на употреба. Съществуват също някои



доказателства, че рискът се повишава, когато употребата на КХК се възобнови след прекъсване от 4 седмици или повече.

- При жени, които не употребяват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. При всяка отделна жена, обаче, рискът може да е далеч по-висок, в зависимост от съпътстващите рискови фактори при нея (вж. по-долу).
- Изчислено е,¹ че 9 до 12 жени от 10 000, които употребяват КХК, съдържащи дезогестрел, ще развият ВТЕ в рамките на една година; за сравнение, броят на жените, които ще развият ВТЕ при прием на КХК, съдържащи левоноргестрел, е 6² на 10 000.
- И в двата случая броят ВТЕ за година е по-малък от очаквания при жени по време на бременност или в периода след раждане.
- ВТЕ може да бъде фатална в 1-2 % от случаите.

Брой ВТЕ на 10 000 жени за една година



Изключително рядко се съобщава за възникване на тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии при жени, употребяващи КХК.

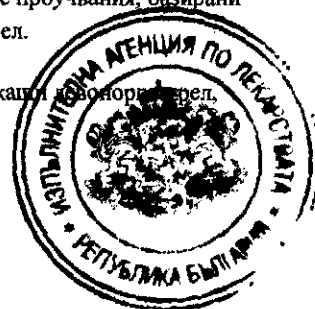
Рискови фактори за ВТЕ

При жени, употребяващи КХК, рискът от венозни тромбоемболични усложнения може значително да се повиши, ако са налице допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вижте таблицата).

Марвелон е противопоказан, ако жената има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоемболия (вж. точка 4.3). Ако жената има повече от един рисков фактор, е възможно повишаването на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните рискови фактори –

¹ Тези данни за разпространение са изчислени от общия брой данни, събрани в епидемиологичните проучвания, базирани на относителния риск от употребата на различни продукти спрямо КХК, съдържащи левоноргестрел.

² Средно 5-7 на 10 000 жена-години базирано на относителния риск от употребата на КХК, съдържащи левоноргестрел, спрямо приблизително 2,3 до 3,6 при лицата, които не употребяват КХК.



в този случай трябва да се вземе предвид общия риск от ВТЕ при нея. В случай, че съотношението полза-риск се счита за отрицателно, не трябва да се предписва КХК (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за ВТЕ

Рисков фактор	Коментар
Затлъстяване (индекс на телесната маса [ИТМ] над 30 kg/m ²)	Рискът значително нараства с нарастването на ИТМ. Особено важно е да се прецени дали са налице и други рискови фактори.
Продължително обездвижване, голяма операция, каквато и да било операция на краката или таза, неврологична операция или голяма травма	В тези ситуации е препоръчително употребата на пластира/хапчето/пръстена да се преустанови (в случай на планирана операция - поне 4 седмици по-рано) и да не се възобновява поне две седмици след пълно раздвижване. За да се предотврати нежелана бременност е необходимо да се приложи друг контрацептивен метод.
Забележка: Временно обездвижване, включително полет със самолет > 4 часа, може също да бъде рисков фактор, особено при жени с други рискови фактори.	Ако приемът на Марвелон не е преустановен предварително, трябва да се назначи антитромбозно лечение.
Наличие на фамилен анамнеза (венозна тромбоемболия при брат или сестра, или родители, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена за консултация със специалист, преди да се вземе решение за употреба на каквито и да било КХК.
Други заболявания, свързани с ВТЕ	Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия.
Напредваща възраст	Особено над 35 години

Липсва консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит при възникването или прогресията на венозна тромбоза.

Трябва да се вземе предвид повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено в 6-седмичния послеродов период (за информация относно „Бременност и кърмене“ вж. точка 4.6).

Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)

В случай на симптоми жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) може да включват:

- едностранен оток на крак и/или стъпало, или по хода на вена на крака;
- болка или чувствителност в крака, която може да се почувства само в изправено положение или при ходене;
- затопляне в засегнатия крак, зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) може да включват:

- внезапен пристъп на необясним задух или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптозе;
- остра болка в гръдния кош;



- силна замаяност или световъртеж;
- учестен или неправилен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) са неспецифични и може да бъдат неправилно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Други признаци на съдова оклузия може да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайника.

Ако оклузията се прояви в окото, симптомите може да варират от неболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрението. Понякога загубата на зрение може да възникне почти незабавно.

Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)

Епидемиологични проучвания свързват употребата на КХК с повишен риск от артериална тромбоемболия (миокарден инфаркт) или мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични инциденти могат да бъдат фатални.

Рискови фактори за АТЕ

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при употреба на КХК се повишава при жени с рискови фактори (вж. таблицата). Марвелон е противопоказан, ако жената има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако жената има повече от един рисков фактор, възможно е повишаването на риска да надвишава сумата от индивидуалните фактори – в този случай трябва да се вземе предвид общият риск при нея. Ако съотношението полза-риск се счита за отрицателно, не трябва да се предписва КХК (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	Коментар
Напредваща възраст	Особено над 35 години
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат посъветвани да не пушат, ако желаят да приемат КХК. На жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва да бъде сериозно препоръчано да прилагат друг контрацептивен метод.
Хипертония	
Затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m ²)	Рискът значително нараства с нарастването на ИТМ. Особено важно е при жени с допълнителни рискови фактори.
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат или сестра, или родители, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години)	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена за консултация със специалист, преди да се вземе решение за употреба на някакъв КХК.
Мигрена	Повишаване на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи при употреба на КХК (което може да е продромално състояние след мозъчно-съдов инцидент) може да бъде причина за незабавно преустановяване на приема.



Рисков фактор	Коментар
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, заболяване на сърдечната клапа и предсърдно мъждене, дислиппротеинемия и системен лупус еритематодес.

Симптоми на АТЕ

В случай на симптоми жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент може да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръка или крак, особено в едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране на речта;
- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, силно или продължително главоболие с неустановена причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми може да означават, че става дума за преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на миокарден инфаркт може да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, пренасящ се към гърба, челостта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, тревожност или задух;
- учестен или неправилен сърдечен ритъм.

2. Тумори

- Епидемиологични проучвания показват, че продължителната употреба на перорални контрацептиви представлява рисков фактор за рак на шийката на матката при жени с инфекция, предизвикана от човешкия папиломен вирус (HPV). Все пак още съществува несигурност дали това не е резултат от случайно припокриване с други рискови фактори (напр. разлика в броя на сексуалните партньори или употребата на бариерни контрацептиви).
- Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че при жени, използващи КПК има съвсем леко повишение на относителния риск ($RR = 1,24$) за възникване на рак на гърдата. Това повишение постепенно изчезва през следващите десет години след спиране употребата на КПК. Тъй като ракт на гърдата е рядко срещан при жени под 40 години, то повишението на броя на случаите на диагностициран рак на гърдата сред жени, които употребяват или наскоро са преустановили приема на КПК, е по-нисък в сравнение с общия риск за рак на гърдата. Ракт на гърдата, диагностициран при жени, които не употребяват КПК, е в по-напреднал стадий, отколкото при тези, които употребяват КПК.
- В друго епидемиологично проучване сред 1,8 милиона датски жени, проследени в продължение на 10,9 години, се съобщава, че при жени, употребяващи КПК, RR за развитието на рак на гърдата се повишава при по-продължителна употреба, в сравнение с жените, които никога не са употребявали КПК (общият $RR = 1,19$; RR в диапазона от 1,17 при 1 до по-малко от 5 годишна употреба, до 1,46 след повече от 10-годишна употреба). Разликата в абсолютния риск (брой на случаите с рак на гърдата при жени, които никога не са употребявали КПК в сравнение с жени, които употребяват или наскоро са преустановили приема на КПК, е малка: 13 на 100 000 жени-година.



- Епидемиологичните проучвания не дават сигурни доказателства за причинно-следствена връзка. Наблюдаваният модел на повишаване на риска може да се дължи на по-ранното диагностициране на рак на гърдата, при жените които са употребявали КПК, на биологичните ефекти на КПК, или на комбинация от двете.
- При жени, употребяващи КХК много рядко се съобщава за случаи на доброкачествени тумори на черния дроб, а още по-рядко за злокачествени чернодробни тумори. Само в изолирани случаи те са станали причина за животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. Когато при жени приемащи КХК се появи остра болка, локализирана в горната част на корема, увеличение на черния дроб или симптоми на интраабдоминален кръвоизлив, в диференциалната диагноза трябва да се има предвид и чернодробен тумор.

3. Повишени нива на АЛАТ

- По време на клинични изпитвания при пациенти, лекувани за инфекции с вируса на хепатит С с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) се наблюдават значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като КХК. Освен това, при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, се наблюдава също повишаване на АЛАТ при жени, използващи етинилестрадиол съдържащи лекарства като КХК (вж. точки 4.3 и 4.5).

4. Други състояния

- При жени с хипертриглицеридемия или фамилна обремененост за това съществува повишен риск от поява на панкреатит при прием на КХК.
- Екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на наследствен или придобит ангиоедем.
- Въпреки, че при някои жени, приемащи КХК може да настъпи леко повишение на кръвното налягане, то клинично значимите промени са много редки. Не е установена връзка между употребата на КХК и клинично значима хипертония. Ако по време на употребата на КХК се появи клинично изразена хипертония, тогава лекуващият лекар трябва да назначи преустановяване приема на КХК и лечение на хипертонията. Ако е необходимо, приемът на КХК може да бъде възстановен, ако антихипертензивното лечение позволява поддържането на нормални стойности на кръвното налягане.
- Изброените по-долу състояния може да възникнат или да се обострят по време на бременност или при прием на КХК, въпреки че връзката с приема на КХК не е достатъчно убедителна: жълтеница и/или сърбеж, свързан с холестаза, холелитиаза, порфирия, системен лупус еритематозес, хемолитично-уремичен синдром, хорей на Sydenham, гестационен херпес, загуба на слух в резултат на отосклероза.
- При остри или хронични разстройства на чернодробната функция се препоръчва преустановяване приема на КХК до нормализиране на чернодробните показатели. Ако се появи холестатична жълтеница, която се е появила първо по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони, то приема на КХК трябва да бъде преустановен.
- Въпреки че КХК може да окажат влияние върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателства за нужда от промяна в терапевтичния режим на жени диабетици, приемащи КХК. Въпреки това жените диабетици трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на употребата на КХК.
- Болестта на Crohn и улцерозният колит се свързват с употребата на КХК.
- Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма или при жени трябва да избягват излагането на слънце или ултравиолетова светлина, докато приемат КХК.



- Марвелон съдържа по-малко от 80 mg лактоза за таблетка. Жени с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, които са на диета без лактоза, трябва да вземат под внимание това количество.
- Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

Цялата изложена по-горе информация трябва да се има предвид при консултацията за избор на контрацептивен(ни) метод(и).

Медицински преглед/консултация

Преди назначаване или възобновяване на приема на Марвелон трябва да се снесе пълна анамнеза (вкл. фамилна анамнеза) и да се изключи бременност. Необходимо е да се измери кръвно налягане и да се направи физикален преглед с оглед на противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията относно венозните и артериалните тромбози, включително риска при употребата на Марвелон в сравнение с риска при употребата на други КХК, симптомите за ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се направи в случай на подозирана тромбоза.

Жените трябва да бъдат инструктирани внимателно да прочетат листовката за потребителя и да се придържат към дадените съвети. Честотата и естеството на прегледите трябва да се основават на установените практически ръководства и да бъдат адаптирани към всяка една жена.

Жените трябва да бъдат предупредени, че хормоналните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други полово-преносими болести.

Понижена ефикасност

Ефикасността на Марвелон може да бъде намалена в случаите например на пропуснати таблетки (точка 4.2), при стомашно-чревни разстройства (точка 4.2) или едновременен прием на други лекарствени продукти, които намаляват плазмената концентрация на етинилестрадиол и/или етоногестрел, активният метаболит на дезогестрел (точка 4.5).

По време на приема на Марвелон не трябва да се употребяват билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от намаляване на плазмените концентрации и намаляване на клиничните ефекти на Марвелон (вж. точка 4.5).

Понижен контрол върху цикъла

При прием на който и да е КХК, е възможна поява на нередовно кръвотечение (зацапване или пробивно кървене), особено през първите месеци на неговата употребата. За да бъде адекватна обаче, оценката на всяко нередовно кръвотечение трябва да се направи след адаптационен период от около три цикъла.

Ако нередовното кръвотечение продължи или се появи за първи път след предшестващи редовни цикли, е необходимо да се търсят причини, които не са хормонални и да се приложат подходящи диагностични методи за изключване на злокачествен процес или бременност. Това може да включва и кюретаж.

При някои жени може да не настъпи кървене при прекъсване на приема по време на селективния период без прием на таблетки. Ако КХК е бил приеман според указанията, описани в този раздел, малко вероятно жената да е бременна. Ако обаче КХК не е бил приеман според тези указания преди да настъпи първото пробивно кръвотечение или ако не настъпят кръвотечения през



поредни цикъла, трябва да се изключи възможна бременност, преди да се продължи с приема на КХК.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия

Забележка: Трябва да се направи справка с информацията за едновременно приеманите лекарствени продукти, за да се установят възможни взаимодействия.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Марвелон

Взаимодействия могат да се проявят с лекарствени или растителни продукти, които индуцират микрозомните ензими, особено цитохром Р450 ензимите (СУР), което може да доведе до повишен клирънс на половите хормони и може да доведе до пробивно кървене и/или неуспех на контрацептивната защита.

Лечение

Ензимна индукция може да се наблюдава няколко дни след започване на лечението. Максимална ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След преустановяване на лечението, ензимната индукция може да продължи около 4 седмици.

Краткосрочно лечение

Жените на лечение с лекарствени или растителни продукти, индуциращи ензимите, трябва временно да използват бариерен метод или друг контрацептивен метод в допълнение към Марвелон. Бариерният метод трябва да се използва през целия период на съпътстващата терапия и 28 дни след преустановяването ѝ.

Дългосрочно лечение

При жени на дългосрочно лечение с активни вещества, индуциращи ензимите, е препоръчително да се използва друг надежден, нехормонален метод на контрацепция, неповлиян от лекарствените продукти, индуциращи ензимите.

В литературата се съобщава за следните взаимодействия:

Вещества, повишаващи клирънса на Марвелон (ензимна индукция), например фенитоин, фенобарбитал, примидон, босентан, карбамазепин, рифампицин, някои HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир) и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, невирапин) и може би също окскарбазепин, топирамат, рифабутин, фелбамат, гризеофулвин и продукти, съдържащи билката жълт кантарион.

Вещества с променливи ефекти върху клирънса на Марвелон

При едновременно приложение с хормонални контрацептиви много комбинации с HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. невирапин), и/или комбинирани терапии с лекарствени продукти за лечение на вирусен хепатит С (HCV) (напр. бозепревир, телапревир), могат да намалят или повишат плазмените концентрации на прогестагените, включително етонегестрел или естрогени. В някои случаи нетният ефект от тези промени може да бъде клинично значим.

Следователно трябва да се вземе предвид лекарствената информация относно съпътстващите терапии за HIV/HCV, за да се идентифицират възможните взаимодействия и свързаните с тях препоръки. В случай на съмнение жените, лекувани с протеазен инхибитор или с не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, трябва да използват допълнителен бариерен контрацептивен метод.

Вещества, намаляващи клирънса на Марвелон (ензимни инхибитори)



Клиничната значимост на възможните взаимодействия с ензимни инхибитори остава неизвестна. Едновременният прием на мощни (напр. кетоназол, итраконазол, кларитромицин) или умерени (напр. флуконазол, дилтиазем, еритромицин) CYP 3A4 инхибитори може да повиши серумните концентрации на естрогени или прогестагени, включително етоногестрел. Еторококсиб в дози от 60 до 120 mg дневно повишава плазмените концентрации на етинилестрадиол съответно 1,4 до 1,6 пъти при едновременно приложение с комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ 0,035 mg етинилестрадиол.

Ефекти на Марвелон върху други лекарствени продукти

Хормоналните комбинирани перорални контрацептиви може да повлияят метаболизма на други лекарствени продукти. Следователно плазмените и тъканните им концентрации могат или да се повишат (напр. циклоспорин) или да се понижат (напр. ламотригин).

Клинични данни показват, че етинилестрадиол инхибира клирънса на CYP1A2 субстратите, водещи до слабо (напр. теофилин) или умерено (напр. тизанидин) повишаване на плазмените концентрации.

Фармакодинамични взаимодействия

Съпътстващата употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, със или без рибавирин, или глекапревир/пибрентасвир може да повиши риска от повишаване нивата на АЛАТ (вж. точки 4.3 и 4.4). Поради това, жените използващи Марвелон, трябва да бъдат пренасочени към алтернативен контрацептивен метод (напр. контрацептив, съдържащ само прогестаген или нехормонални методи) преди началото на тази комбинирана терапевтична схема. Приложението на Марвелон може да бъде възстановено 2 седмици след приключване на лечението с тази комбинирана терапевтична схема.

Лабораторни тестове

Употребата на контрацептивни стероиди може да окаже влияние върху някои лабораторни тестове, включително биохимичните параметри на чернодробната, тиреоидната, надбъбречната и бъбречна функция, плазмените нива на (транспортните) протеини, напр. кортикостероид-свързващ глобулин и липид/липопротеиновите фракции, параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри на коагулацията и фибринолизата. Като цяло промените остават в порядъка на нормалните граници.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на Марвелон по време на бременност. Ако по време на употребата на Марвелон настъпи бременност, трябва да се прекрати по-нататъшната употреба на продукта. Все пак повечето епидемиологични проучвания показват, че не съществува повишен риск за вродени дефекти при деца, чиито майки са приемали КХК преди да забременеят, както и тератогенен ефект при деца, чиито майки са приемали КХК в първите месеци на бременността преди установяването ѝ.

Повишеният риск от ВТЕ по време на следродовия период трябва да се има предвид при възобновяване на приема на Марвелон (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

КХК може да повлияят върху лактацията чрез намаляване на количеството и промяна в състава на кърмата. Поради това не се препоръчва употребата на КХК преди майката да е готова да кърми детето си. Възможно е малко количество от контрацептивните стероиди и/или техните метаболити



да се екскретират чрез майчината кърма, но няма доказателства че това може да се отрази неблагоприятно на здравето на детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Марвелон не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Описание на избрани нежелани реакции

При жени, приемащи КХК, се наблюдава повишен риск от артериални и венозни тромбозни и тромбоемболични събития, включително миокарден инфаркт, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, които са разгледани подробно в точка 4.4.

При жени, употребяващи КХК, се съобщават други нежелани реакции: описани са по-подробно в точка 4.4.

Както при всички КХК е възможно да настъпят промени във вида на вагиналното кървене, особено през първите месеци на употреба. Те могат да включват изменения в честотата на кървенето (отсъствие, по-рядко, по-често или продължително), в интензитета (намален или увеличен) или в продължителността.

Възможни нежелани лекарствени реакции, съобщени при жени, употребяващи Марвелон или КХК, са описани в таблицата по-долу¹. Всички нежелани лекарствени реакции са изброени по системно-органен клас и честота: чести (>1/100), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (<1/1 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Обостряне на симптомите на наследствен или придобит ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето		Задръжка на течности		
Психични нарушения	Депресивни настроения, промени в настроението	Намалено либидо	Повишено либидо	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Мигрена		
Нарушения на очите			Непоносимост към контактни лещи	
Съдови нарушения			Венозна тромбоемболия, артериална тромбоемболия	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, коремна болка	Повръщане, диария		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, уртикария	Възловиден еритем, еритема мултиформе	



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в гърдите, чувствителност на гърдите	Увеличение на гърдите	Промени във влагалищния секрет, отделяне на секрет от гърдите	
Изследвания	Повишаване на телесното тегло		Намаляване на телесното тегло	

¹ Използвани са най-подходящите MedDRA термини за описание на определена нежелана лекарствена реакция. Синонимите или свързаните състояния не са описани, но би трябвало също да се имат предвид.

Взаимодействия

Възможно е взаимодействията на други лекарствени продукти (ензимни индуктори) с перорални контрацептиви да доведат до пробивно кървене и/или неуспех на контрацептивната защита (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма данни за сериозни увреждащи ефекти при предозиране на продукта.

Симптомите, които могат да се появят при предозиране са: гадене, повръщане, а при млади момичета – леко влагалищно кръвотечение. Няма специфични антидоти и по-нататъшното лечение трябва да е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации
АТС код: G03AA 09

Контрацептивният ефект на КХК е основан на взаимодействието на множество фактори, за най-важен от които се приема инхибирането на овулацията и промените в цервикалната секреция. Освен предпазване от забременяване, КХК оказват и други положителни ефекти, които заедно с възможните отрицателни въздействия (вижте „Предупреждения“ и „Нежелани лекарствени реакции“) биха могли да са полезни при вземането на решение за избор на контрацептивен метод. Цикълът става по-редовен, менструацията – по-малко болезнена, а кръвотечението – по-слабо. Последното може да стане причина за по-рядко възникване на желязодефицитна анемия. От друга страна, установено е, че рискът от рак на ендометриума и яйчниците намалява. Освен това при употребата на високодозирани КХК (50 µg етинилестрадиол) се намалява честотата на яйчниковите кисти, тазово-възпалителната болест, доброкачествените тумори на гърдата и ектопичната бременност. Дали това се отнася и за нискодозирани КХК предстои да бъде потвърдено.



Педиатрична популация

Липсват клинични данни относно ефикасността и безопасността при девойки на възраст под 18 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дезогестрел

Абсорбция

Приложен перорално, дезогестрел се абсорбира бързо и напълно, и се превръща в етоногестрел. Максималната серумна концентрация се достига за около 1,5 часа след единичен прием. Бионаличността е 62-81 %.

Разпределение

Етоногестрелът е свързан със серумния албумин и глобулина, свързващ половите хормони (SHBG). Само 2-4 % от общата серумна концентрация на лекарството е под форма на свободен стероид, като 40-70 % се свързват специфично с SHBG. Индуцираното от етинилестрадиол повишение на SHBG оказва влияние върху разпределението по отношение на серумните протеини, като фракцията, свързана с SHBG се увеличава, а фракцията, свързана с албумина намалява. Обемът на разпределение на дезогестрел е 1,5 l/kg.

Биотрансформация

Етоногестрел се метаболизира изцяло по познатата схема на метаболизиране на стероидите. Скоростта на клирънс е 2 ml/min/kg. Не е установено взаимодействие с едновременно прилагания етинилестрадиол.

Елиминиране

Серумните нива на етоногестрел се понижават в две фази. Крайната фаза на отстраняване се характеризира с приблизително 30 часа полуживот. Дезогестрел и метаболитите му се екскретират чрез урината и жлъчката в съотношение 6:4.

Стационарно състояние

Фармакокинетиката на етоногестрел се влияе от нивата на SHBG, които се повишават трикратно от етинилестрадиола. В последователния дневен прием серумното ниво на продукта се увеличава два до три пъти, достигайки стационарно състояние по време на втората част от терапевтичния цикъл.

Етинилестрадиол

Абсорбция

Приложен перорално се абсорбира бързо и напълно. Максимална серумна концентрация се достига за около 1-2 часа. Абсолютната бионаличност като резултат от предсистемната конюгация и first-pass метаболизма, е приблизително 60 %.

Разпределение

Етинилестрадиол е силно, но неспецифично свързан със серумния албумин (приблизително 98,5 %) и предизвиква повишение на серумната концентрация на SHBG. Обемът на разпределение на етинилестрадиол е определен около 5 l/kg.

Биотрансформация

Етинилестрадиол се подлага на предсистемна конюгация както в мукозата на тънкото черво, така и в черния дроб. Първоначално етинилестрадиол се метаболизира чрез процеса на естерификация и хидроксилране, в резултат на който се получават много разнообразни хидроксилни метаболити.



метиловани метаболити, които са представени като свободни метаболити и като конюгати с глюкурониди и сулфати. Скоростта на метаболитния клирънс е около 5 ml/min/kg.

In vitro, етинилестрадиол е обратим инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, както и базиран на действие инхибитор на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Елиминиране

Серумните нива на етинилестрадиол се понижават в две контролни фази, крайната фаза на отстраняване се характеризира с приблизително 24 часа полуживот. Непромененият лекарствен продукт не се екскретира; метаболитите на етинилестрадиола се екскретират чрез урината и жлъчката в съотношение 4:6. Полуживотът на метаболитната екскреция е около 1 ден.

Стационарно състояние

Стационарно състояние се постига след 3-4 дни, когато серумните концентрации на продукта са по-високи с 30-40 % в сравнение с тези при единичен прием.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват токсичност за хората, когато КХК се употребяват според указанията. Това се базира на конвенционални проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност. Въпреки това, трябва да се има предвид, че половите стероиди могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

силициев диоксид, колоиден безводен
лактоза монохидрат
картофено нишесте
повидон
стеаринова киселина
алфа-токоферол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиев блистер, опакован в запечатано алуминиево саше. Опаковки с 1 или 3 блистера. Всеки блистер съдържа 21 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20000201

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

Дата на първо разрешаване: 06 юни 2000 г.
Дата на последно подновяване: 31 март 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

