

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <i>20000 20.1</i>
Разрешение № <i>9210</i> , 31. 03. 2010
Одобрение № /.....

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: лактоза < 80 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки 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 – Organon*.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Контрацепция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Как да се приема Marvelon

Таблетките трябва да се вземат всеки ден, по едно и също време, в реда посочен в опаковката, с малко течност. Всеки ден се взема по една таблетка в продължение на 21 дни. Всяка следваща опаковка се започва след 7 дневен интервал без прием на таблетки, по време на който обикновено се появява менструално-подобно кървотечение. То обикновено започва на 2-3 ден след взимането на последната таблетка и е възможно да не е приключило преди започването на следващата опаковка.

4.2.2 Как се започва приема на Marvelon

Ако преди това не е използван перорален контрацептив (през предишния месец)

Приемането 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 друг метод, който не е хормонален.

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 Marvelon на следващия ден след приема на последната активна таблетка (последната таблетка съдържаща лекарствено вещество) от предишния КПК и най-късно в деня след свободния от прием на таблетки интервал или след последната плацебо таблетка от предишния КПК. В случай на предшестващо използване на

вагинален пръстен или трансдермален пластир, за предпочитане е жената да започне приемането на Marvelon в деня след отстраняването му или най-късно когато трябва да се направи следващата апликация.

Не всички контрацептивни методи (трансдермален пластир, вагиналин пръстен) се маркират 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 имплантата или ВМС, в деня на тяхното отстраняване, при инжекцията – 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 допълнителен контрацептивен метод, който не е хормонален.

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 кърмачки виж 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 допълнително бариерен контрацептивен метод. Ако вече е бил осъществен полов акт, трябва да бъде изключена евентуална бременност преди жената да започне приема на КПК или да изчака първото менструално кървене.

4.2.3 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 подтискане на хипоталамо-хипофизно-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 се сети, 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 и допълнителен бариерен метод, напр. презерватив. Ако в предходните седем дни е бил осъществен полов акт, трябва да се има предвид възможността за настъпила бременност. Рискът от бременност е толкова по-голям, колкото повече таблетки са пропуснати и колкото по-близо е времето до редовния интервал на почивка (без прием на таблетки).

- **Втора седмица**

Жената трябва да вземе пропуснатата таблетка, веднага след като се сети, дори и това да означава прием на две таблетки по едно и също време. 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 пропускането, 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 възможност и да използва допълнителни предпазни средства през следващите седем дни.

1. Жената трябва да приеме пропуснатата таблетка, веднага след като се сети, 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. Жената ще получи редовно менструално кървене в края на втората опаковка, но преди това тя може да получи зацапване или интерменструално кървене.
2. Жената може да бъде посъветвана да преустанови приема на таблетки от започнатата опаковка. Тя би трябвало да има свободен интервал от седем дни, включващ и пропуснатата таблетка, след което започва приема на таблетки от следващата опаковка.

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

4.2.4 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 4.2.3. Ако жената не желае да промени обичайната си схема на прием, тя трябва да вземе необходимата извънредна таблетка(и) от друга опаковка.

4.2.5 Как да се измести или да се отложи менструацията

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 Marvelon, 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 интерменструално кървене или зацапване. Редовният прием на Marvelon трябва да започне след седем дневен интервал без прием на таблетки.

За да се измести менструацията в друг ден от седмицата, жената трябва 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 нормално менструално кървене, а да се появи зацапване и интерменструално кървене по време на приема на таблетки от следващата опаковка (точно когато е времето на изместената менструация).

4.3 Противопоказания

Комбинираните перорални контрацептиви (КПК) не трябва да бъдат прилагани при състоянията изброени по-долу. Ако някое от тях се появи за първи път по време на приложението на КПК, продуктът трябва незабавно да се спре.

- Минала или настояща анамнеза за венозна тромбоза (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм).
- Минала или настояща анамнеза за артериална тромбоза (инфаркт на миокарда, мозъчносъдов инцидент) или продромни състояния (напр. преходен исхемичен пристъп, ангина пекторис).
- Известно предразположение към венозна или артериална тромбоза, като например резистентност към активирания протеин С (АПС), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела.
- Наскоро прекаран тежък пристъп на мигрена или анамнеза за рекурентна мигрена, и двете с огнищни неврологични симптоми (вж. точка 4.4.1).
- Захарен диабет със засягане на съдовете.
- Наличие на тежък(и) или множествен(и) рисков(и) фактор(и) за венозна или артериална тромбоза, също може да бъде противопоказание (вж. точка 4.4.1).
- Минала или настояща анамнеза за панкреатит, ако е бил свързан с тежка хипертриглицеридемия.
- Настоящо или прекарано в миналото тежко чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали.
- Минала или настояща анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Установени или суспектни хормоно-зависими неоплазми (напр. на половите органи или гърдата).
- Ендометриална хиперплазия.
- Вагинално кървотечение с неясен произход.
- Установена или предполагаема бременност.
- Свръхчувствителност към някое от активните вещества на Marvelon или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

4.4.1 Предупреждения

Ако някое от посочените по-долу състояния /рискови фактори е налице, трябва да се прецени внимателно съотношението между ползите и вероятният риск от използването на КПК и да се обсъди с жената преди тя да реши да започне употребата му. В случай че настъпи влошаване или обостряне на някое от тия състояния или то се появи за първи път, жената трябва да се консултира със своя лекар. Лекарят трябва да прецени дали е необходимо да се преустанови приема на КПК.

1. *Нарушения в кръвообращението*

- Приемът на който и да е комбиниран перорален контрацептив носи по-висок риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) спрямо липса на употреба на КПК. Приема се, че честотата на възникване на ВТЕ при неупотреба на перорални контрацептиви е 5-10 случая на 100 000 жена-години. Повишаването на рискът от ВТЕ е най-висок по време на първата година

от започване на прием на комбиниран перорален контрацептив. Рискът от ВТЕ при бременни жени е оценен като 60 случая на 100 000 бременности. В 1-2% от случаите ВТЕ е с фатален край.

- В няколко епидемиологични проучвания бе установено, че при жените използващи комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол в доза от 30 µg и прогестоген като например дезогестрел, има повишен риск от ВТЕ в сравнение с жените, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол под 50 µg и прогестогена левоногестрел.
- За всички КПК, съдържащи 30 µg етинилестрадиол в комбинация с дезогестрел или гестоден, относителният риск от ВТЕ спрямо КПК, съдържащи под 50 µg етинилестрадиол и левоногестрел варира от 1,5 до 2. Честотата на възникване на ВТЕ при употреба на КПК, съдържащи под 50 µg етинилестрадиол и левоногестрел, е приблизително 20 случая на 100 000 жена-години на употреба. За Marvelon честотата на случаите е приблизително 30-40 случая на 100 000 жена-години на употреба, т.е. 10-20 допълнителни случая на 100 000 жена-години употреба. Влиянието на относителният риск върху допълнителните случаи е най-силно при жените през първата година на започване на прием на КПК, когато рискът от приема на всички КПК е най-висок.
- Рискът от венозна тромбоемболия се повишава с:
 - напредване на възрастта;
 - фамилна обремененост (напр. венозен тромбоемболизъм при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се консултира със специалист преди да реши да използва хормонален контрацептив;
 - затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m²);
 - продължително обездвижване, по-големи оперативни интервенции, операции на краката или масивни травми. В тези случаи е препоръчително да се прекрати употребата на КПК (в случай на планирана операция – поне четири седмици преди датата на операцията) и да не започва по-рано от две седмици след пълното възстановяване на подвижността;
 - и вероятно също с установен повърхностен тромбофлебит и варикозни вени. Няма консенсус по въпроса за възможната роля на тези явления в етиологията на венозния тромбоемболизъм.
- Употребата на КПК като цяло се свързва с повишен риск от остър инфаркт на миокарда (ОМИ) или удар, риск силно повлиян и от присъствието на други рискови фактори (напр. тютюнопушене, високо кръвно налягане и възрастта) (виж по-долу). Тези събития настъпват рядко. Влиянието на Marvelon върху риска от ОМИ не е проучено.
- Рискът от артериални тромбоемболични усложнения се повишава с:
 - напредване на възрастта;
 - тютюнопушене (при пристрастени пушачки и напредване на възрастта, рискът нараства, особено при жени над 35 години);
 - дислипотеинемия;
 - затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m²);
 - хипертония;
 - мигрена;
 - клапни пороци;
 - предсърдно мъждене;
 - фамилна обремененост (напр. артериален тромбоемболизъм при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се консултира със специалист преди да реши да използва хормонален контрацептив.
- Изключително рядко се съобщава за възникване на тромбоза в други кръвоносни съдове при жените използващи КПК, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии. Не е постигнато съгласие дали появата на тези явления е свързано с употребата на КПК.

- Симптомите на венозна или артериална тромбоза може да включват: едностранна болка и/или подуване на крака; внезапна силна болка в гърдите, която може да ирадира или не към лявата ръка; внезапен задух; внезапен пристъп на кашлица; всяко необичайно, внезапно главоболие; внезапна частична или пълна загуба на зрение; диплопия; завален говор или афазия; световъртеж; колапс с или без припадък; слабост и изтръпване, които възникват в една част или в едната половина на тялото; моторни смущения; “остър” корем. Появата на един или няколко от тези симптоми може да е основателна причина за незабавно прекратяване на приема на Marvelon.
- Други заболявания, които се свързват със странични ефекти от страна на кръвообращението включват: захарен диабет, системен лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, хронични възпалителни заболявания на дебелото черво (болест на Crohn или хроничен улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.
- Да се има в предвид повишения риск за тромбоемболизъм през пуерпериума (за повече информация върху „Бременност и кърмене” виж точка 4.6).
- Повишаване на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приема на КПК (което може да е продормален признак на мозъчно-съдов инцидент), може да е основателна причина за незабавно прекратяване на приема на КПК.
- Биохимичните фактори, които може да са показатели за наследствено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза включват резистентност към активирания протеин С (АПС), хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупус антикоагулант).
- При оценка на съотношението полза/риск, лекарят трябва да има предвид, че подходящото лечение на дадено състояние може да намали риска от тромбоза и че риска, обусловен от бременността е по-висок от този при използването на нискодозирани КПК.

2. Тумори

- Някои 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 съществуват противоречия 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 релативния 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 рактът 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. Тези проучвания не дават сигурни доказателства за причинно-следствена връзка. Наблюдаваният модел на повишаване на риска може да се дължи на по-ранното диагностициране, при жените които са употребявали КПК, или на биологичните ефекти на КПК, или и на двете заедно. Най-често рактът на гърдата, диагностициран при жени, които не употребяват КПК е в по-напреднал стадий, отколкото при тези, които употребяват КПК.
- При жени, употребяващи КПК 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 живото-застрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. Когато при жена приемаща КПК 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. Други състояния

- При жени с хипертриглицеридемия или фамилна обремененост за това, съществува повишен риск от поява на панкреатит при прием на КПК.
- Въпреки, че при някои жени, приемащи КПК може да настъпи леко повишение на кръвното налягане, то клинично значимите промени са много редки. Ако по време на употребата на КПК се появи клинично изразена хипертония, тогава лекуващият лекар трябва да спре приема на КПК и да лекува хипертонията. Ако е необходимо, приема на КПК 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 прием на КПК, въпреки че връзката с приема на КПК не е достатъчно убедителна: жълтеница и/или сърбеж, свързан с холестаза, холелитиаза, порфирия, системен лупус еритематозус, хемолитично-уремичен синдром, хорея на Sydenham, гестационен херпес, загуба на слух в резултат на отосклероза.
- При остри или хронични разстройства на чернодробната функция се препоръчва преустановяване приема на КПК до нормализиране на чернодробните проби. Ако се появи холестатична жълтеница, която се е появила първо по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони, то приема на КПК трябва да бъде преустановен.
- Въпреки че КПК може да окажат влияние върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателства за нужда от промяна в терапевтичния режим на диабетички, приемащи КПК. Въпреки това диабетичките трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на употребата на КПК.
- Болестта на Crohn и улцерозния колит се свързват с употребата на КПК.
- Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма гравидариум. Тези жени трябва да избягват излагането на слънце или ултравиолетова светлина, докато приемат КПК.
- Marvelon 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 свободна от лактоза, трябва да вземат под внимание това количество.

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

4.4.2 Медицински преглед/консултация

Преди започване на приема на Marvelon или продължаване на терапията след период на прекъсване, е необходимо да се снесе пълна анамнеза (вкл. фамилна анамнеза) и да се изключи бременност. Трябва да се премери кръвното налягане и ако е клинично значимо да се направи пълен преглед с оглед противопоказанията (точка 4.3) и предупрежденията (точка 4.4). Жените трябва да бъдат информирани внимателно да прочетат листовката за пациента и да се придържат към дадените съвети. Честотата и естеството на бъдещите периодични прегледи трябва да е основано на установени от практиката насоки и да бъдат адаптирани към всяка една жена.

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

4.4.3 Понижена ефективност

Ефективността на КПК може да бъде намалена в случаите напр. на пропуснати таблетки (точка 4.2.3), при стомашно-чревни смущения (точка 4.2.4) или едновременен прием на други лекарствени продукти (точка 4.5.1).

По време на приема на Marvelon 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 Marvelon (вж. точка 4.5 Взаимодействия).

4.4.4 Понижен контрол върху цикъла

При прием на който и да е КПК, е възможна поява на нередовно кръвотечение (зацапване или кръвотечение), особено през първите месеци на неговата употребата. За да бъде адекватна, 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 менструално подобно кървене по време на седемдневния свободен от прием на таблетки интервал. Ако КПК е бил приеман според указанията описани в точка 4.2, не съществува вероятност жената да е бременна. Ако обаче КПК не е бил приеман според тези указания преди да настъпи първото отпадно кръвотечение или ако не настъпят кръвотечения през два поредни цикъла, трябва да се изключи възможна бременност, преди да се продължи със следващата опаковка КПК.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

4.5.1 Взаимодействия

Взаимодействия между пероралните контрацептиви и други лекарства могат да доведат до интерменструално кръвотечение и/или отслабване на контрацептивния ефект. В литературата са описани следните лекарствени взаимодействия:

Чернодробен метаболизъм: взаимодействия могат да се проявят с лекарства, които индуцират чернодробните ензими, което се изразява в повишаване клирънса на половите хормони (напр. хидантоини, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин, и може би също с окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофулвин и продукти, съдържащи жълт кантарион). Максималната ензимна индукция обикновено се достига за 2-3 седмици и може да остане висока в продължение на 4 седмици след прекратяване на лечението.

Има съобщения за отслабване на ефекта на контрацептива при употребата на антибиотици като ампицилин и тетрациклин. Действието на този ефект все още не е известно.

Жените, които се лекуват с някои от тези лекарства, трябва да използват временно и друг бариерен контрацептивен метод, освен прием на КПК или да изберат друг метод на контрацепция. При едновременна употреба с лекарства, които са чернодробни ензимни индуктори, трябва да се използва бариерен контрацептивен метод, който да се прилага и в продължение на 28 дни след преустановяване на приема им. В случай на дългосрочно лечение с чернодробни ензимни индуктори трябва да бъде обмислен и друг метод на контрацепция. Жените, които са на антибиотично лечение (изключение правят рифампицин и гризеофулвин) трябва да използват

барьерен метод до седем дни след преустановяване на лечението. Ако периода, по време на който е използван барьерен метод продължи след приключване на таблетките от започнатата опаковка КПК, следващата опаковка трябва да се започне веднага, без да се изчаква седемдневния интервал на почивка.

Пероралните контрацептиви може да повлияят метаболизма на други лекарства. Следователно плазмените и тъканните им концентрации могат или да се увеличат (напр. циклоспорин) или намалят (напр. ламотригин).

Забележка: Информацията за едновременно приеманите лекарства, трябва да бъде предварително проучена, за да се открият възможните взаимодействия.

4.5.2 Лабораторни тестове

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

4.6 Бременност и кърмене

Не се препоръчва употребата на Marvelon по време на бременност. Ако по време на употребата на Marvelon 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 КПК преди да забременеят, както и тератогенен риск при деца, чиито майки са приемали КПК в първите месеци на бременността преди установяването ѝ.

КПК може да повлияят върху лактацията чрез намаляване на количеството и промяна в състава на кърмата. Поради това не се препоръчва употребата на КПК преди майката да е спряла 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

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възможни нежелани лекарствени реакции, които са били докладвани при жени, употребяващи Marvelon или КПК, са описани в таблицата по-долу¹:

Системо-органна класификация	Чести (>1/100)	Нечести (>1/1 000 и <1/100)	Редки (<1/1 000)
Нарушения на имунната система			Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Задръжка на течности	
Психични нарушения	Депресивни настроения,	Намалено либидо	Повишено либидо

	промени в настроението		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Мигрена	
Нарушения на очите			Непоносимост към контактни лещи
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, коремна болка	Повръщане, диария	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, уртикария	Възловиден еритем, еритема мултиформе
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 Описани са най-подходящите MedDRA термини (версия 8.0) за описание на определените нежелани лекарствени реакции. Синонимите или свързаните състояния не са описани, но би трябвало също да се имат предвид.

Докладвани са нежелани лекарствени реакции при жени, употребяващи КПК, описани подробно в точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба. Те включват: венозни тромбоемболични нарушения; артериални тромбоемболични нарушения; хипертония; хормон-зависими тумори (напр. чернодробни тумори, рак на гърдата); хлоазма.

4.9 Предозиране

Няма данни за сериозни увреждащи ефекти при предозиране на продукта. Симптомите, които могат да се появят при предозиране са: гадене, повръщане и 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 КПК 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, КПК оказват и други положителни ефекти, които заедно с възможните отрицателни въздействия (виж “Предупреждения” и “Нежелани 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. Това може да стане причина за по-рядко възникване на желязо-дефицитна анемия. От друга страна установено е, че намалява риска от рак на ендометриума и яйчниците. Освен това при употребата на високо дозирани КПК (50 µg етинилестрадиол) се намалява честотата на яйчниковите кисти, тазово-възпалителната болест, доброкачествените тумори на гърдата и ектопичната бременност. Дали това важи и за ниско дозираните КПК, ще трябва да бъде потвърдено в бъдеще.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дезогестрел

Абсорбция

Приложен перорално, дезогестрел се абсорбира бързо и напълно и се превръща в етоногестрел. Максималната серумна концентрация от близо 2 ng/ml 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. Обусловеното от етинилестрадиола повишение на SHBG оказва влияние върху разпределението сред 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.

Метаболизъм

Етоногестрелът 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 етоногестрела 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.

Steady-state състояние

Фармакокинетиката на етоногестрела 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 steady-state състояние по време на втората част от терапевтичния цикъл.

Етинилестрадиол

Абсорбция

Приложен перорално се абсорбира бързо и напълно. Максималната серумна концентрация от близо 80 pg/ml се достига за около 1-2 часа. Абсолютната бионаличност като резултат от предсистемната конюгация и първоначалния метаболизъм, е приблизително 60%.

Разпределение

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

Метаболизъм

Етинилестрадиол се подлага на предсистемна конюгация както в мукозата на тънкото черво така и в черния дроб. Първоначално етинилестрадиол се метаболизира чрез процеса на ароматна хидроксилация, в резултат на която се получават много разнообразни хидроксилирани и метилирани метаболити, които са представени като свободни метаболити и като конюгати с глюкониди и сулфати. Скоростта на метаболитния клирънс е около 5 ml/min/kg.

Елиминиране

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

Steady-state състояние

Steady-state 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 КПК се употребяват според указанията. Това се базира на конвенционални проучвания с прием на няколко дневни дози за определяне на токсичност, ембриотоксичност, туморогенен потенциал и засягане на репродуктивната способност. Въпреки това, трябва да се има предвид, че половите стероиди могат да стимулират растежа на някои хормон-зависими 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 Данни за 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 и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000201

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

Дата на първо разрешаване: 06 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване: 31 март 2009 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

04/2009