

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Marvelon, 0,15 mg + 0,03 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 0,15 mg dezogestrelu (*Desogestrelum*) i 0,03 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*).

Produkt zawiera laktozę jednowodną (<80 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki są okrągłe, obustronnie wypukłe o średnicy 6 mm oznaczone kodem 5 poniżej TR z jednej strony i napisem Organon* z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE.

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja hormonalna

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

4.2.1 Sposób przyjmowania produktu Marvelon

Tabletki produktu Marvelon przyjmuje się codziennie o tej samej porze dnia, jeżeli zachodzi taka potrzeba popijając niewielką ilością płynu. Przyjmowanie tabletek należy kontynuować przez 21 dni, zgodnie z kierunkiem strzałek na opakowaniu. Przyjmowanie tabletek z następnego opakowania należy rozpocząć po 7 dniowej przerwie. W przerwie tej zwykle występuje krwawienie z odstawienia, zazwyczaj 2-3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki. Krwawienie może trwać mimo rozpoczęcia przyjmowania tabletek z następnego opakowania.

4.2.2 Rozpoczęcie pierwszego opakowania produktu Marvelon

Jeżeli w poprzednim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnej hormonalnej metody antykoncepcji (przez ostatni miesiąc)

Należy rozpocząć przyjmowanie pierwszej tabletki produktu Marvelon pierwszego dnia cyklu tzn. pierwszego dnia miesiączki. Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć między 2. a 5. dniem cyklu, jednak w tym przypadku należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (barierową) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek w pierwszym cyklu.

Jeżeli wcześniej pacjentka przyjmowała inny złożony produkt antykoncepcyjny (tabletkę, antykoncepcyjne krążki dopochwowe, plastry antykoncepcyjne)

Przyjmowanie tabletek produktu Marvelon należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z substancją czynną poprzedniego produktu. Nie później jednak niż w pierwszym dniu po przerwie lub po przyjęciu ostatniej tabletki placebo wcześniej przyjmowanego produktu. W przypadku stosowania antykoncepcyjnego krążka dopochwowego lub plastra antykoncepcyjnego należy rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu Marvelon w dniu usunięcia antykoncepcyjnego krążka dopochwowego lub plastra antykoncepcyjnego, najpóźniej jednak w dniu następnego ich zastosowania.

Jeśli kobieta stosowała wcześniejszą metodę konsekwentnie i właściwie oraz jeśli jest pewna, że nie jest w ciąży, to może w dowolnym dniu cyklu zaprzestać przyjmowania złożonego środka hormonalnego i przejść na inny środek.

Przerwa w przyjmowaniu hormonów w poprzedniej metodzie nigdy nie powinna trwać dłużej, niż jest to zalecane.

Nie wszystkie produkty antykoncepcyjne (antykoncepcyjne krążki dopochwowe, plastry antykoncepcyjne) muszą znajdować się w obrocie we wszystkich krajach Unii Europejskiej.

Jeżeli wcześniej pacjentka stosowała środek antykoncepcyjny zawierający tylko progestagen (minitabletkę, iniekcje, implant, system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen)
Można przerwać przyjmowanie minitabletki dowolnego dnia (dla implantu lub systemu w dniu jego usunięcia, dla iniekcji w dniu, w którym należałoby wykonać następne wstrzyknięcie) i następnego rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu Marvelon. We wszystkich tych przypadkach należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda barierowa) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast po poronieniu, a dodatkowe metody antykoncepcji nie są potrzebne.

Po porodzie o czasie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

W przypadku karmienia piersią patrz punkt 4.6

Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek między 21. a 28. dniem po porodzie fizjologicznym lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania tabletek należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda barierowa) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Po odbytych stosunkach należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek lub należy poczekać do pierwszej miesiączki.

4.2.3 Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli opóźnienie w przyjmowaniu tabletek wynosi **mniej niż 12 godzin**, skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana, należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę a pozostałe jak zazwyczaj.

Jeżeli opóźnienie wynosi **więcej niż 12 godzin**, skuteczność antykoncepcyjna tabletki może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku, gdy pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek powinno być zgodne z dwiema podstawowymi zasadami:

1. Przerwa w przyjmowaniu tabletek nie może być dłuższa niż 7 dni.
2. Należy przyjmować tabletki nieprzerwanie przez 7 dni, aby osiągnąć dostateczne zahamowanie osi wydzielania wewnętrznego podwzgórze-przysadka-jajnik.

Postępowanie w przypadku, gdy pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletki:

- **W pierwszym tygodniu stosowania**

Należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę nawet, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, a kolejne tak, jak zazwyczaj. Przez następne 7 dni należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji np. prezerwatywę. Istnieje możliwość zajścia w ciążę w przypadku utrzymywania stosunków płciowych w tygodniu poprzedzającym zapomnienie tabletki. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe im większa jest ilość zapomnianych tabletek i im bliżej jest do regularnej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

- **W drugim tygodniu stosowania**

Należy jak najszybciej przyjąć tabletkę nawet, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, a kolejne tabletki należy przyjmować jak zazwyczaj. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających zapomnienie, tabletki były przyjmowane w sposób prawidłowy nie potrzeba stosować dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jeżeli powyższy warunek nie był spełniony lub pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż jedną tabletkę należy zalecić zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez następnych 7 dni.

- **W trzecim tygodniu stosowania**

Ze względu na bliskość przerwy w przyjmowaniu tabletek gwałtownie wzrasta ryzyko obniżenia skuteczności antykoncepcyjnej. Jednakże można zapobiec obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej poprzez odpowiednie dostosowanie schematu przyjmowania tabletek. Istnieją dwie możliwości przyjmowania tabletek bez potrzeby stosowania dodatkowej metody antykoncepcji pod warunkiem, że w ciągu 7 dni poprzedzających zapomnienie tabletki pacjentka przyjmowała tabletki w sposób prawidłowy. W innym przypadku pacjentka powinna zastosować pierwszą z wymienionych poniżej dwóch możliwości i jednocześnie zastosować dodatkową metodę antykoncepcyjną przez 7 dni.

1. Należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę nawet, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie a kolejne tak jak zazwyczaj. Po przyjęciu ostatniej tabletki z opakowania, następnego dnia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania tj. nie robiąc żadnej przerwy. Krwawienie z odstawienia może wystąpić dopiero po zakończeniu przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. Jednakże w trakcie przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe.
2. Można doradzić także zaprzestanie przyjmowania pozostałych tabletek z opakowania. Następnie zrobić 7 dniową lub krótszą przerwę w przyjmowaniu tabletek wliczając w nią również dni, w których zapomniano przyjąć tabletki i rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania.

W przypadku zapomnienia przyjęcia tabletki i braku spodziewanego krwawienia z odstawienia w pierwszej wolnej od przyjmowania tabletek przerwie należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży.

4.2.4 Postępowanie w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych wchłanianie mogło ulec upośledzeniu, należy wtedy stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

Jeżeli wymioty wystąpią w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki, wchłanianie mogło ulec

upośledzeniu. Jest to sytuacja podobna do zapomnienia tabletki, dlatego należy postąpić jak w przypadku jej zapomnienia (patrz punkt 4.2.3 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”). Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać schematu przyjmowania tabletek powinna przyjąć dodatkową tabletkę produktu Marvelon z innego opakowania.

4.2.5 Postępowanie w przypadku zmiany dnia rozpoczęcia lub opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia

Produkt Marvelon nie jest wskazany do opóźniania dnia rozpoczęcia krwawienia. Jednakże, jeśli w wyjątkowych sytuacjach, zachodzi potrzeba opóźnienia dnia wystąpienia krwawienia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania produktu Marvelon, bez robienia 7 dniowej przerwy. Można przyjmować tabletki z tego opakowania aż do jego wyczerpania. W tym czasie może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe. Aby powrócić do regularnego przyjmowania tabletek należy zrobić 7 dniową przerwę przed rozpoczęciem nowego opakowania.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny należy pacjentce doradzić skrócenie przerwy w przyjmowaniu tabletek o tyle dni o ile istnieje potrzeba. Skrócenie przerwy niesie większe ryzyko, że krwawienie wcale nie wystąpi a pojawić się mogą krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienie w trakcie przyjmowania tabletek z następnego opakowania (jak w przypadku opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych tabletek antykoncepcyjnych w przypadku występowania któregokolwiek z wymienionych poniżej czynników. Jeśli jakikolwiek z wymienionych poniżej objawów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, produkt należy odstawić.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Marvelon.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich, zatoru tętnicy płucnej).
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy tętnic (zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu) lub dolegliwości mogących być pierwszymi oznakami zakrzepicy (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, dławicy piersiowej).
- Predyspozycja do żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowych, w tym oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia, przeciwciała antyfosfolipidowe.
- Silne migrenowe bóle głowy lub występowanie w przeszłości nawracającej migreny, w obu przypadkach z ogniskowymi objawami neurologicznymi (patrz punkt 4.4.1).
- Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi.
- Obecność poważnych lub złożonych czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył lub tętnic może również stanowić przeciwwskazanie do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.4.1).
- Zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości, jeżeli związane z ciężką hipertrójglicydemią.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, tak długo jak parametry czynności wątroby nie wrócą do normy.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości łagodnego lub złośliwego nowotworu wątroby.
- Występowanie lub podejrzenie nowotworów złośliwych narządu rodowego lub

- gruczołu sutkowego zależnego od hormonów płciowych.
- Rozrost endometrium.
- Krwawienie z pochwy o nieznanym pochodzeniu.
- Ciąża lub jej podejrzenie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

4.4.1 Ostrzeżenia

Jeżeli wystąpi którykolwiek z wymienionych poniżej objawów lub czynników ryzyka należy rozważyć korzyści związane ze stosowaniem złożonych środków antykoncepcyjnych w porównaniu do możliwego ryzyka w każdym indywidualnym przypadku i przedyskutować je z pacjentką przed rozpoczęciem stosowania tabletek antykoncepcyjnych. W przypadku pogorszenia, zaostreżenia lub pojawienia się po raz pierwszy jakiegokolwiek z wymienionych poniżej czynników pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który podejmie decyzję o kontynuowaniu przyjmowania tabletek lub ich odstawieniu.

1. Zaburzenia krążenia

- Wszystkie złożone produkty antykoncepcyjne zwiększają ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do kobiet nie stosujących tabletek antykoncepcyjnych. Częstość jej występowania u kobiet nie przyjmujących złożonych produktów antykoncepcyjnych wynosi 5 do 10 przypadków na 100 000 „kobieto-lat”. Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych po raz pierwszy. Prawdopodobieństwo wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży wynosi 60 przypadków na 100 000 ciąż. Śmiertelność w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej wynosi 1-2%.
- W kilku badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol, zazwyczaj w dawce 0,03 mg, oraz progestagen, np. dezogestrel w porównaniu do kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające mniej niż 0,05 mg etynyloestradiolu i progestagen – lewonorgestrel.
- Całkowite względne ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet przyjmujących produkty zawierające 0,03 mg etynyloestradiolu w skojarzeniu z dezogestrelem lub gestodenenem oszacowano między 1,5 a 2,0 w porównaniu do produktów antykoncepcyjnych zawierających mniej niż 0,05 mg etynyloestradiolu i lewonorgestrelu. Częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet przyjmujących złożone produkty antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i mniej niż 0,05 mg etynyloestradiolu wynosi około 20 przypadków na 100 000 kobiet-lat stosowania. Dla produktu Marvelon jest to ok. 30-40 przypadków na 100 000 kobiet-lat stosowania, tj. o 10-20 przypadków więcej na 100 000 kobiet-lat stosowania. Wpływ ryzyka względnego na liczbę dodatkowych przypadków jest największy w pierwszym roku stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych po raz pierwszy, kiedy ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie przyjmowania wszystkich złożonych produktów antykoncepcyjnych jest największe.

- Ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych zwiększa się z wymienionymi czynnikami. Są to:
 - o wiek;
 - o występowanie tych zaburzeń w najbliższej rodzinie (tj. zaburzenia zakrzepowo-zatorowe które wystąpiły u rodzeństwa lub rodziców w młodym wieku). W przypadku obciążenia dziedzicznego, pacjentka powinna zostać skierowana do specjalisty, który doradzi czy można rozpocząć stosowanie hormonalnych doustnych produktów antykoncepcyjnych;
 - o otyłość (WMC powyżej 30 kg/m²);
 - o przedłużające się unieruchomienie, duży zabieg chirurgiczny, zabiegi w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W powyższych sytuacjach należy przerwać przyjmowanie doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych (co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i rozpocząć przyjmować je ponownie 2 tygodnie po odzyskaniu pełnej sprawności ruchowej;
 - o prawdopodobnie zapalenie żył powierzchownych i żylaki. Nie ma zgodności, co do wpływu tych stanów chorobowych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.
- Stosowanie hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu; ryzyko to znacznie wzrasta w przypadku obecności innych czynników ryzyka (np. palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze krwi oraz wiek) (patrz poniżej). Powyższe działania niepożądane występują rzadko. Dotychczas nie badano jak produkt Marvelon wpływa na ryzyko zawału mięśnia sercowego.
- Ryzyko wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych zwiększa się z wymienionymi czynnikami. Są to:
 - ♦ wiek;
 - ♦ palenie papierosów (ryzyko to znacznie wzrasta z wiekiem, zwłaszcza u kobiet palących powyżej 35 roku życia);
 - ♦ dyslipoproteinemia;
 - ♦ otyłość (WMC powyżej 30 kg/m²);
 - ♦ nadciśnienie tętnicze;
 - ♦ migrena;
 - ♦ wady zastawkowe serca;
 - ♦ migotanie przedsionków;
 - ♦ występowanie tych zaburzeń w najbliższej rodzinie (tj. zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnicze, które wystąpiły u rodzeństwa lub rodziców w młodym wieku). W przypadku obciążenia dziedzicznego, pacjentka powinna zostać skierowana do specjalisty, który doradzi czy można rozpocząć stosowanie hormonalnych produktów antykoncepcyjnych;
- Niezmiernie rzadko donosi się o występowaniu zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych jak np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub siatkówki oka u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Brak jest jednoznacznych dowodów wskazujących na związek pomiędzy tymi chorobami, a stosowaniem doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych.
- Objawami zaburzeń zakrzepowych żył lub tętnic lub udaru mózgu mogą być: jednostronny ból w obrębie kończyn dolnych i (lub) obrzęk, nagły silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewego ramienia, nagłe uczucie duszności, nagłe pojawienie się kaszlu, nietypowy i silny przedłużający się ból głowy, niespodziewana częściowa lub

całkowita utrata wzroku, podwójne widzenie, mowa zamazana lub afazja, zawroty głowy, zapaść z lub bez ogniskowych napadów drgawkowych, osłabienie lub widoczne zdrtwienie dotyczące jednej połowy lub części ciała, zaburzenia motoryczne, „ostry” brzuch. Obecność nawet jednego z podanych objawów jest wskazaniem do natychmiastowego odstawienia produktu Marvelon.

- Inne stany, które wiążą się z nieprawidłowym krążeniem jak cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy (SLE), zespół hemolityczno–mocznicowy, przewlekłe stany zapalne jelita grubego (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego), niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
- Należy rozważyć zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo–zatorowej w okresie połogu (patrz punkt „Ciąża i laktacja” 4.6).
- Wzrost częstości lub stopnia nasilenia epizodów migreny w trakcie stosowania doustnych produktów antykoncepcyjnych (co może być objawem wstępnym powikłań naczyniowo–mózgowych) może być wskazaniem do natychmiastowego odstawienia leku.
- Do czynników biochemicznych, które mogą wskazywać na genetyczną lub nabytą predyspozycję do zakrzepicy żyłnej lub tętniczej należą: oporność na aktywne białko C (APC), hiperhomocysteinemia, niedobór antytrombiny III (ATIII), niedobór białka C, niedobór białka S, przeciwciała antyfosfolipidowe (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Oceniając korzyści i ryzyko wynikające ze stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, lekarz powinien uwzględnić fakt, iż właściwa terapia istniejących chorób może zmniejszyć ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo–zatorowej oraz iż ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo–zatorowej w ciąży jest większe niż w czasie stosowania złożonych środków antykoncepcyjnych.

2. Nowotwory

- W badaniach epidemiologicznych opisywano zwiększenie ryzyka występowania raka szyjki macicy u kobiet długotrwale przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż jednak niewyjaśniona pozostaje kwestia, do jakiego stopnia wpływ na wielkość tego ryzyka wywierają np. zachowania seksualne włączając stosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych.
- Metaanaliza 54 prac epidemiologicznych wykazała, że u kobiet stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne nieznacznie wzrasta ryzyko względne ($RR=1,24$) wystąpienia raka piersi. Podwyższone ryzyko stopniowo maleje w ciągu 10 lat po zaprzestaniu przyjmowania tabletek. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet przed 40 rokiem życia, zwiększona liczba stwierdzonych przypadków raka piersi u osób stosujących lub tych, które niedawno zakończyły przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych jest mała w porównaniu do ogólnego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie są dowodem na bezpośredni związek przyczynowo–skutkowy. Obserwowane przykłady zwiększonego ryzyka mogą odnosić się do wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet przyjmujących doustne złożone środki antykoncepcyjne, biologicznego działania tabletek lub obydwu czynników razem. Raki piersi stwierdzane wśród kobiet kiedykolwiek stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne są zazwyczaj mniej zaawansowane klinicznie niż wśród kobiet, które nigdy nie stosowały antykoncepcji doustnej.

- W rzadkich przypadkach, wśród kobiet stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne stwierdzono łagodne nowotwory wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby. W pojedynczych przypadkach, nowotwory te powodowały występowanie zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Należy rozważyć możliwość wystąpienia nowotworu wątroby w diagnostyce różnicowej, jeżeli występuje silny ból w górnej części jamy brzusznej, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego do jamy brzusznej u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne.

3. Inne uwarunkowania

- Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki może być większe u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne w przypadku stwierdzenia u nich lub u członków najbliższej rodziny hipertrójglicydemii.
- Niewielkie wzrosty ciśnienia tętniczego krwi były opisywane u kobiet stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne. Istotne klinicznie zmiany występowały jednak rzadko. Nie ustalono czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych a istotnym klinicznie nadciśnieniem tętniczym. Jeśli w trakcie stosowania tabletek rozwinie się nadciśnienie w stopniu istotnym klinicznie, wskazane jest przerwanie stosowania tabletek i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Po przywróceniu wartości ciśnienia krwi do wartości prawidłowych, ponownie można rozpocząć stosowanie tabletek.
- Zaobserwowano występowanie niektórych chorób lub ich zaostrzenie zarówno w czasie ciąży lub stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych, ale nie znaleziono jednoznacznych dowodów potwierdzających wpływ tabletek antykoncepcyjnych na ich przebieg: żółtaczka i (lub) świąd związany z zastojem żółci, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno–mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu spowodowana otosklerozą, (dziedziczny) obrzęk naczynioruchowy.
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania tabletek antykoncepcyjnych do czasu, gdy parametry czynności wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która wystąpiła pierwszy raz w czasie ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych, jest wskazaniem do przerwania doustnej antykoncepcji.
- Stosowanie doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych może mieć wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy. Brak jest jednak dowodów wskazujących na potrzebę zmiany sposobu leczenia cukrzycy w czasie stosowania doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych zawierających małą dawkę hormonów. Należy jednakże uważnie kontrolować pacjentki z cukrzycą jednocześnie stosujące tabletki antykoncepcyjne.
- Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego może być związane ze stosowaniem doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych.
- Sporadycznie może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet, u których w przeszłości występowała w czasie ciąży. Kobiety ze skłonnością do występowania ostudy, powinny unikać promieniowania słonecznego lub promieniowania ultrafioletowego w trakcie stosowania tabletek antykoncepcyjnych.
- Każda tabletką produktu Marvelon zawiera laktozę (< 80 mg). Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub

zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, które stosują dietę pozbawioną laktozy powinny rozważyć stosowanie produktu.

Wybierając metodę antykoncepcji należy rozważyć wszystkie powyższe informacje.

4.4.2 Badanie lekarskie/konsultacje

Przed rozpoczęciem przyjmowania lub ponownym zastosowaniem produktu Marvelon należy przeprowadzić szczegółowy wywiad lekarski (w tym dotyczący rodziny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego krwi, a w przypadku wskazań klinicznych przeprowadzić badanie fizykalne z uwzględnieniem przeciwwskazań (patrz punkt 4.3), ostrzeżeń (patrz punkt 4.4). Pacjentkę należy pouczyć o konieczności zapoznania się z treścią ulotki dla pacjenta i przestrzegania zaleceń. Częstotliwość i zakres późniejszych badań okresowych powinny być zgodne z zasadami praktyki lekarskiej i dostosowane indywidualnie do potrzeb danej pacjentki.

Należy poinformować pacjentkę, że stosowanie doustnych złożonych tabletek antykoncepcyjnych nie zapobiega zakażeniu wirusem HIV (AIDS) i innym chorobom przenoszonym drogą płciową.

4.4.3 Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna

Skuteczność złożonych tabletek antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2.3), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2.4) oraz podczas równoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5.1).

W czasie przyjmowania produktu Marvelon nie należy stosować produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu Marvelon w osoczu i zmniejszenie skuteczności klinicznej (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

4.4.4 Zmniejszona kontrola cyklu

W trakcie stosowania wszystkich rodzajów doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych, szczególnie w ciągu pierwszych miesięcy, mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia, krwawienia międzymiesiączkowe). Dlatego też, ocena nieregularnych krwawień możliwa jest dopiero po okresie adaptacji wynoszącym około 3 miesięcy.

Należy rozważyć niehormonalne przyczyny nieprawidłowych krwawień, jeżeli utrzymują się one lub występują po wcześniejszych regularnych cyklach i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne (z wyłączeniem jamy macicy, jeśli to konieczne), aby wykluczyć chorobę nowotworową lub ciążę.

U niektórych pacjentek krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w przerwie w przyjmowaniu tabletek. Jeżeli przyjmowanie tabletek odbywało się w sposób zgodny z opisaniem w punkcie 4.2 mało prawdopodobne jest aby pacjentka była w ciąży. Jeżeli jednak tabletki były przyjmowane w sposób nieprawidłowy to w przypadku pierwszego braku krwawienia z odstawienia lub, gdy krwawienie to nie wystąpi dwa razy pod rząd, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem następnego opakowania tabletek antykoncepcyjnych.

Każda tabletki produktu Marvelon zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub stosujące dietę pozbawioną laktozy powinny rozważyć stosowanie produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

4.5.1 Interakcje z innymi lekami

Interakcje pomiędzy złożonymi tabletkami antykoncepcyjnymi i innymi lekami mogą prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) obniżenia skuteczności antykoncepcyjnej. W literaturze opisano poniżej wymienione interakcje.

Metabolizm wątrobowy: interakcje mogą wystąpić z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, co prowadzi do zwiększenia klirensu hormonów płciowych (np. pochodne hydantoiny, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, dotyczy to może również okskarbamazepiny, topiramatu, felbamatu, rytonawiru, gryzeofulwiny oraz produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)). Największą aktywność enzymów wątrobowych na ogół stwierdza się po upływie 2 do 3 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania doustnych produktów antykoncepcyjnych i może utrzymywać się ona przynajmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Doniesiono również, że skuteczność tabletek antykoncepcyjnych mogą zmniejszać niektóre antybiotyki, jak np. ampicylina i tetracykliny. Mechanizm tego działania pozostaje nieznany.

Podczas terapii którymkolwiek z wymienionych powyżej leków należy czasowo stosować barierową metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę antykoncepcji.

W przypadku stosowania leków indukujących enzymy wątrobowe pacjentki przyjmujące jednocześnie tabletki antykoncepcyjne powinny stosować barierową metodę antykoncepcji przez cały okres jednoczesnego stosowania tych leków i przez 28 dni po zakończeniu ich stosowania. W przypadku długotrwałego przyjmowania leków indukujących enzymy wątrobowe należy rozważyć zastosowanie innej metody antykoncepcji.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Marvelon i antybiotyków (poza ryfampiciną i gryzeofulwiną, które działają również jako leki indukujące aktywność enzymów mikrosomalnych) należy stosować barierową metodę antykoncepcji w trakcie i 7 dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Jeśli stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji trwa dłużej niż czas przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych z jednego opakowania, to przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych z następnego opakowania należy rozpocząć bez zwykle stosowanej 7-dniowej przerwy.

Doustne tabletki antykoncepcyjne mogą zaburzać metabolizm innych leków. Może to zarówno zwiększać (np. cyklosporyny), jak i zmniejszać (np. lamotryginy) ich stężenie w osoczu i tkankach.

Uwaga: aby stwierdzić potencjalne interakcje należy zapoznać się z ulotką informacyjną przepisywanych leków.

4.5.2 Badania laboratoryjne

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może mieć wpływ na wyniki niektórych badań laboratoryjnych w tym parametry biochemiczne wydolności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek nośnikowych w osoczu krwi np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcje lipidowo/lipoproteinowe, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany te zazwyczaj pozostają w zakresie wartości prawidłowych.

4.6 Ciąża i laktacja

Marvelon jest przeciwwskazany w ciąży. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie stosowania należy niezwłocznie zaprzestać jego przyjmowania. Większość badań epidemiologicznych nie potwierdza wzrostu ryzyka urodzenia dziecka z wadami, jeżeli kobieta stosowała doustne złożone środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani też teratogenicznego wpływu tabletek antykoncepcyjnych na płód w przypadku nieumyślnego ich stosowania we wczesnej ciąży.

Stosowanie doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych może mieć wpływ na karmienie piersią, ponieważ środki te mogą zmniejszać ilość pokarmu oraz zmieniać jego skład. Dlatego też, zwykle nie zaleca się stosowania tabletek antykoncepcyjnych podczas karmienia piersią. Małe ilości hormonów płciowych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane z mlekiem matki jednak nie stwierdzono niepożądanego ich wpływu na zdrowie dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli przedstawiono działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu Marvelon zgłoszone w trakcie jego stosowania lub innych doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych¹:

Klasyfikacja Układów i narządów	Często (>1/100)	Niezbyt często (> 1/1000 i <1/100)	Rzadko (<1/1000)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymywanie płynów w organizmie	
Zaburzenia psychiczne	nastój depresyjny, zmiany nastroju	zmniejszenie popędu seksualnego	zwiększenie popędu seksualnego
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena	
Zaburzenia oka			nietolerancja szkieł kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból, tkliwość piersi	powiększenie piersi	upławy, wydzielina z piersi
Badanie diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała

¹ wyszczególniono większość terminów MedDRA (wersja 11.0) do opisanie działań niepożądanych. Nie wymieniono synonimów oraz pokrewnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu Marvelon, ale powinny one także być brane pod uwagę.

U kobiet przyjmujących doustne złożone tabletki antykoncepcyjne obserwowano liczne działania niepożądane, które szczegółowo przedstawiono w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”. Należą do nich: zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył lub tętnic, nadciśnienie tętnicze, nowotwory hormonozależne (np. nowotwory wątroby, rak piersi), ostuda.

4.9 Przedawkowanie

Nie zaobserwowano żadnego ciężkiego szkodliwego działania po przedawkowaniu produktu. Objawy, jakie mogą wystąpić to: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Po przedawkowaniu nie stosuje się żadnego antidotum, w razie potrzeby należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, dawki stałe
Kod ATC: G 03 AA 09

Działanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych opiera się na interakcjach różnych czynników, z których najważniejszy to hamowanie owulacji i zmiany konsystencji śluzu szyjkowego. Oprócz działania antykoncepcyjnego złożone doustne tabletki antykoncepcyjne wykazują również inne pozytywne działania na organizm kobiety, co w porównaniu do właściwości niekorzystnych (patrz punkty: 4.4 i 4.8) może być wykorzystane przy wyborze metody kontroli urodzeń. Cykl miesięczkowy staje się bardziej regularny, miesiączka mniej bolesna, a krwawienie niezbyt obfite. W wyniku tego zmniejsza się ryzyko niedokrwistości z niedoboru żelaza.

Oprócz tego, u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne zawierające większe dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu), zmniejsza się ryzyko wystąpienia włóknisto-torbielowatych guzów piersi, torbieli jajników, zapalenia narządów miednicy mniejszej, ciąży pozamacicznej, raka endometrium i raka jajnika. Pozostaje niewyjaśnione, czy podobna korelacja występuje w trakcie stosowania mniejszych dawek doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dezogestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, dezogestrel wchłania się szybko i całkowicie i jest metabolizowany do etonogestrelu. Maksymalne stężenie w surowicy krwi, występuje około 1,5 h po podaniu. Biodostępność wynosi 62 do 81%.

Dystrybucja

Etonogestrel wiąże się z albuminami krwi i globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Tylko 2 do 4% stężenia leku we krwi występuje w postaci niezwiązanej, 40-70% wiąże się specyficznie z SHBG. Indukowane przez etynyloestradiol zwiększenie stężenia SHBG zmienia dystrybucję w obrębie białek osocza powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Objętość dystrybucji dezogestrelu wynosi 1,5 l/kg.

Metabolizm

Etonogestrel jest całkowicie metabolizowany w wyniku przemian metabolicznych charakterystycznych dla związków steroidowych. Klirens osocza wynosi około 2 ml/min/kg. Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie podawanym etynyloestradiolem.

Eliminacja

Stężenie etonogestrelu w osoczu zmniejsza się w dwóch fazach. Końcowa faza dystrybucji leku określana jest przez okres półtrwania wynoszący około 30 godzin. Dezogestrel i jego metabolity są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 6:4.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę etonogestrelu wpływa stężenie SHBG, które jest trzykrotnie zwiększone przez etynyloestradiol. Następne podania leku powodują około dwu do trzykrotne zwiększenie jego stężenia w surowicy krwi osiągając stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu podawania leku.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, etynyloestradiol jest całkowicie i szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu, osiągane jest w 1 do 2 h po podaniu. Biodostępność całkowita, będąca wynikiem przedsystemowego sprzęgania oraz efektu pierwszego przejścia przez wątrobę wynosi około 60%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol wiąże się w znacznym stopniu z albuminami osocza wiązaniem niespecyficznym (około 98,5%) i powoduje zwiększenie stężenia SHBG w osoczu. Objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega przedsystemowemu sprzęganiu w jelicie cienkim i w wątrobie. Metabolizowany jest głównie na drodze hydroksylacji aromatycznej w wyniku, czego powstają liczne hydroksylowe i metylowe pochodne, występujące w postaci wolnej i związanej z glukoronidami i siarczanami. Klirens osocza wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu maleje w dwóch fazach, a w fazie końcowej okres półtrwania wynosi około 24 godzin. Etynyloestradiol, który nie uległ przemianom nie jest wydalany, a jego metabolity są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów etynyloestradiolu wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stężenie w stanie stacjonarnym osiąga się po 3–4 dobach, kiedy stężenie leku w osoczu jest większe o 30-40% w porównaniu z dawką pojedynczą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne oparte na badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, działania toksycznego na rozmnażanie się nie wykazały ryzyka stosowania u ludzi.

Jednakże, musimy pamiętać, że hormony płciowe mogą stymulować rozrost tkanek i nowotworów hormonozależnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny; laktoza jednowodna; skrobia ziemniaczana; powidon; kwas stearynowy. α -tokoferol;

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

21 tabletek w blistrze z PVC/Al. Blister pakowany jest w saszetkę.
1 lub 3 blistry, każdy w saszetce, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Sformatowano: Holenderski
(Holandia)

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1576

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

19.12.1990/20.05.1999/04.06.2004/14.06.2005/05.08.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO