

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Marvelon® (Марвелон)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0.150 mg desogestrel и 0.030 mg ethinylestradiol
За помощните вещества виж раздел 6.1

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11 868/16.11.05	
684/25.10.05	<i>[Signature]</i>
mg ethinylestradiol	

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорална употреба.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Контрацепция.

4.2. Дозировка и метод 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 употребата 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 друг комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран орален контрацептив (КОК), вагинален пръстен или трансдермален пластир)

За предпочитане е пациентката да започне приема на Marvelon на следващия ден след приема на последната активна таблетка (последната таблетка съдържаща лекарствено вещество) от предишния КОК и най-късно в деня след обичайния интервал свободен от прием на таблетки или след последната плацебо таблетка от предишния КОК. В случай на предшествашо използване на вагинален пръстен или трансдермален пластир, за предпочитане е пациентката да започне приемането на Marvelon в деня след отстраняването му или най-късно когато трябва да се направи следващата апликация.

Ако преди това е бил използван само прогестеронов метод (минитаблетки, инжекции, имплантанти) или прогестерон-освобождаваща вътрематочна система (ВМС)

Пациентката може да премине от прием на мини-таблетки, в който и да е ден (от импланта или ВМС, в деня на тяхното отстраняване, при инжекцията – в деня, в който би трябвало да се постави следващата инжекция). 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 друг контрацептивен метод.

След раждане или аборт във втори триместър на бременността

За кърмачки виж раздел 4.6

Пациентките трябва да бъдат посъветвани да започнат приема на таблетки на 21 до 28-ия ден след раждането или аборта във втори триместър. Ако се започне по-късно, през първите седем дни от приема, жената трябва да допълнително да използва бариерен контрацептивен метод. Ако вече е бил осъществен полов акт, преди започване приема на КОК, трябва да бъде изключена евентуална бременност или да се изчака първото менструално кървене.

4.2.3 Пропуснат прием на таблетки

Ако пациентката 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 пациентката 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**

Пациентката 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 пациентката 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**

Пациентката трябва да вземе пропуснатата таблетка, веднага след 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 понижаване 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 пациентката 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 пациентката трябва да бъде посъветвана да следва първата възможност и да използва допълнителни предпазни средства през следващите седем дни.

1. Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка, веднага след 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. Пациентката ще получи редовно менструално кървене в края на втората опаковка, но преди това тя може да получи зацапване или интерменструално кървене.

2. Пациентката може да бъде посъветвана да преустанови приема на таблетки от наченатата 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 пропусната таблетка, както е посочено в раздел 4.2.3. Ако пациентката 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

За да отложи менструацията си, жената трябва да продължи с приема на следваща опаковка Marvelon, без интервал на почивка между двете опаковки. Отлагането може да продължи до толкова, до колкото е желанието на пациентката 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, пациентката 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 орални контрацептиви (КОК) не трябва да бъдат прилагани при състоянията изброени по-долу. Ако някое от тях се появи за първи път по време на приложението на КОК, продуктът трябва незабавно да се спре.

• Настояща или минала венозна или артериална тромбоза /случаи на тробоемболизъм (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, инфаркт на миокарда) или мозъчносъдов инцидент.



- Проявени в момента или в миналото продроми на тромбоза (напр. преходен исхемичен пристъп, ангина пекторис).
- Мигрена в миналото с огнищни неврологични симптоми.
- Захарен диабет със засягане на съдовете.
- Наличие на тежък или множествен рисков(и) фактори за венозна или артериална тромбоза, също може да бъде противопоказание (виж “Специални предупреждения и предпазвателни мерки за използване”).
- Панкреатит или прекаран в миналото, ако е бил свързан с тежка хипертриглицеридемия.
- Настоящо или прекарано в миналото тежко чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали.
- Настоящи или в миналото чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Установени или суспектни хормоно-зависими неоплазми (напр. на половите органи или гърдата).
- Вагинално кръвотечение с неясен произход.
- Установена или предполагаема бременност.
- Свръхчувствителност към някоя от съставките или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазвателни мерки за използване

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 КОК и да се обсъди с пациентката 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 КОК.

1. Нарушения в кръвообращението

Епидемиологични проучвания показват възможната зависимост между употребата на КОК и повишаване риска от артериална или венозна тромбоза или тромбоемболия като инфаркт на миокарда, инсулт, дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. Тези състояния настъпват рядко.

- Приемът на който и да е КОК е свързан с по-висок риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) спрямо липса на употреба на КОК. Рискът е най-висок по време на първата година от започване на прием на КОК. Рискът от ВТЕ при пациентките приемащи КОК е по-нисък от риска за ВТЕ сред бременните жени, оценен като 60 случая на 100 000 бременности. В 1-2% от случаите ВТЕ е с фатален край.

Не е установено дали Marvelon оказва различен ефект върху рискът от ВТЕ, спрямо другите КОК.

- Данните от няколко епидемиологични проучвания показаха, че при жените използващи КОК, съдържащи етинилестрадиол в доза от 30 mcg прогестагени като например desogestrel, има повишен риск от ВТЕ в сравнение с жените, употребяващи КОК, съдържащи етинилестрадиол под 50 mcg и прогестогена levonorgestrel.

За всички КОК, съдържащи 30 mcg ethinilestradiol в комбинация с desogestrel или gestodene, относителният риск от ВТЕ спрямо КОК, съдържащи под 50 mcg ethinilestradiol и levonorgestrel варира от 1.5 до 2. Честотата на възникване на ВТЕ при употреба на КОК съдържащи под 50 mcg ethinilestradiol и levonorgestrel 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. 20 допълнителни случая на 100 000 жена-години употреба. Влиянието на относителният риск върху допълнителните случаи е най-високо сред жените през първата година на започване на прием на КОК, когато рискът от приема на всички КОК е най-висок.

- Общо честотата на ВТЕ сред пациентките приемащи перорални контрацептиви с ниска доза естроген (< 0.05 mg ethinylestradiol) е до 4 на 10 000 жени на година, сравнена с 0.5-3 на 10 000 жени при жени, които не приемат орални контрацептиви.

- Изключително рядко се съобщава за възникване на тромбоза в други кръвоносни съдове при жените използващи КОК, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни, мозъчни или бъбречни вени и артерии. Не е постигнато съгласие дали появата на тези явления е свързано с употребата на КОК.

- Симптомите на венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия или мозъчно-съдов инцидент 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.

• Рискът от венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия или мозъчно-съдов инцидент се повишава с:

- напредване на възрастта
- тютюнопушене (при пристрастени пушачки и напредване на възрастта, рискът нараства, особено при жени над 35 години)
- фамилна обремененост (напр. венозен или 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 КОК.
- затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m²)
- дислипотеинемия
- артериална хипертония
- мигрена
- клапни пороци
- предсърдно мъждене
- продължително обездвижване, по-големи оперативни интервенции, операции на краката или масивни травми. В тези случаи е препоръчително да се прекрати употребата на КОК (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.

• Няма консенсус по въпроса за възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит за възникване на венозен тромбоемболизъм.

• Да се има предвид повишения риск за тромбоемболизъм през пуерпериума (за повече информация върху “Бременност и лактация” виж раздел 4.6)

• 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.

• Повишаване на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приема на КОК (което може да е продромален признак на мозъчно-съдов инцидент), може да е основателна причина за незабавно прекратяване приема на КОК.



- Биохимичните фактори, които може да са показатели за наследствено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза: резистентност към активирания протеин С (АПС), хиперхомоцистеинемия, антитромбин III дефицит, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупус антикоагулант).
- При преценка 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 КОК (< 0.05 mg ethinylestradiol).

2. Тумори

- Най-важният рисков фактор за рак на шийката на матката е персистиращата инфекция, предизвикана от човешкия папиломен вирус (HPV). При някои епидемиологични проучвания се съобщава, че дългата употреба на КОК може да доведе до повишаване на риска от рак на маточната шийка, но все още съществуват противоречия дали това не е резултат от замъгляващи ефекти, напр. скрининг за рак на шийката на матката и сексуално поведение включващо използване на бариерни контрацептиви.
- Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че при жени, използващи КОК 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 КОК. Тъй като ракът на гърдата е много по-рядък при жени под 40 години, то повишаването на случаите на диагностициран рак на гърдата сред жени, които употребяват или са преустановили наскоро приема на КОК е по-малко 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 КОК, поради биологичният ефект на КОК или поради двете заедно. Най-често ракът на гърдата, диагностициран при жени, които не употребяват КОК е в по-напреднал стадий, отколкото при тези, които употребяват КОК.
- При жени, употребяващи КОК 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 КОК 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 КОК.
- Въпреки, че при някои пациентки, приемащи КОК може да настъпи леко повишение на кръвното налягане, то клинично значимите промени са много редки. Ако по време на употребата на КОК се появи клинично изразена хипертония, тогава лекуващият лекар трябва да спре приема на КОК и да лекува хипертонията. Ако е необходимо, приема на КОК 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 КОК, въпреки че връзката с приема на КОК не е достатъчно убедителна: жълтеница и/или сърбеж, свързан с холестаза, холелитиаза, порфирия, системен лупус еритематодес, 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 КОК 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 КОК трябва да бъде преустановен.
- Въпреки че КОК може да окажат влияние върху периферната инсулинова резистентност, няма доказателства за нужда от промяна в терапевтичния режим на диабетички, приемащи нискодозирани КОК (съдържащи < 0.05 mg ethinylestradiol). Въпреки това диабетичките трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на употребата на КОК.
- Съществува зависимост между приема на КОК и болестта на Crohn или хроничен улцерозен колит.
- Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за chloasma gravidarum. Тези жени трябва да избягват излагането на слънце или ултравиолетова светлина, докато приемат КОК.
- Дневната доза на лактозата е такава (80 mg), че съществува минимален риск от проблеми за пациентки, които имат непоносимост към лактоза.

4.4.2 Медицински преглед / консултация



Преди започването на прием на КОК или продължаването на терапията отново след период на прекъсване, е необходимо да се снесе пълна анамнеза и да се направи пълен преглед с оглед противопоказанията (раздел 4.3) и предупрежденията (раздел 4.4.1), които трябва да се повтарят периодично. Периодичният медицински преглед е също много важен, поради множеството противопоказания (напр. транзиторни исхемични епизоди и др.) или рискови фактори (напр. фамилна обремененост за венозна или артериална тромбоза), които може да се появят за първи път по време на употребата на КОК. Честотата и естеството на тези прегледи трябва да се адаптира за всяка отделна пациентка, но във всички случаи трябва да се проследява кръвното налягане, да се преглеждат гърдите, коремните и тазови органи, включително и да се прави цитонамазка.

Пациентките трябва да бъдат предупреждени, че оралните контрацептиви не предпазват от СПИН и други полово-предавани болести.

4.4.3 Понижена ефективност

Ефективността на КОК може да бъде понижена в случаите на пропускане на таблетка (виж раздел 4.2.3), при гастро-интестинални смущения (виж 4.2.4) или едновременен прием на някои други лекарствени продукти (виж раздел 4.5.1)

4.4.4 Понижен контрол върху цикъла

По време на приема на който и да е КОК, е възможно появата на неправилно кръвотечение (зацапване или кръвотечение), особено през първите месеци от употребата на контрацептива. Поради това, оценката на всяко неправилно кръвотечение има обосновка само ако се направи след адаптационен период от около три цикъла.

Ако неправилното кръвотечение се 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, включително и кюретаж.

При някои жени може да не настъпи менструално подобно кървене по време на седемдневния свободен от прием на таблетки интервал. Ако КОК е бил приеман според указанията описани в раздел 4.2, не съществува вероятност пациентката да е бременна. Ако обаче КОК 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 КОК.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

4.5.1 Взаимодействия

Лекарствените взаимодействия между оралните 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: Взаимодействията могат да се проявят с лекарства, които индуцират чернодробните ензими, което се изразява в повишаване клирънса на половите хормони (напр. фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин, предполага се, че това се отнася и за окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофулвин и продукти, съдържащи жълт кантарион).

Смущения в ентерохепаталната циркулация: Има клинични съобщения, че ентерохепаталната циркулация на естрогените може да бъде понижена при употребата на някои антибиотици, намаляващи концентрацията на етинилестрадиола (напр. пеницилини, тетрациклини).

Пациентките, които се лекуват с някои от посочените по-горе лекарства, трябва да използват временно и друг бариерен контрацептивен метод, освен прием на КОК или да изберат друг метод на контрацепция. При употреба на лекарства, които са чернодробни ензимни индуктори, трябва да се използва бариерен контрацептивен метод, който се прилага и в продължение на 28 дни след преустановяване приема на лекарството-индуктор. Пациентките, които са на антибиотично лечение (изключение правят рифампицин и гризеофулвин) трябва да използват бариерен метод по време на приема и седем дни след преустановяване на лечението. Ако периода, по време на който е използван бариерен метод продължи след приключване на таблетките от наченатата опаковка на КОК, следващата опаковка трябва да се започне веднага без да се изчаква седемдневния интервал на почивка.

Оралните контрацептиви може да повлияят метаболизма на други лекарства. Следователно могат да променят плазмените и тъканните им концентрации (напр. циклоспорин).

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 въглехидратния метаболизъм и параметри, касаещи коагулацията и фибринолизата. Като цяло промените остават в порядъка на нормалните граници.

4.6. Бременност и кърмене

Marvelon не се препоръчва по време на бременност. Ако по време на употребата на Marvelon настъпи бременност, трябва да се прекрати по-нататъшната употреба на продукта. Обширни епидемиологични проучвания показват, че не съществува



повишен риск за вродени дефекти при деца, чиито майки са приемали КОК преди да забременеят, както и тератогенен риск при деца, чиито майки са приемали КОК в първите месеци на бременността преди установяването ѝ.

КОК може да повлияят върху лактацията чрез намаляване на количеството и промяна в състава на кърмата. Поради това не се препоръчва употребата на КОК 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 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано такова влияние.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-сериозните нежелани реакции, свързани с употребата на КОК са посочени в раздел 4.4.1

При всички жени, употребяващи КОК е налице повишен риск от ВТЕ. За повече информация за риска сред различните КОК виж раздел 4.4.

Други нежелани лекарствени реакции, които са били посочени от пациентки, употребяващи КОК, но за които взаимовръзката не е била потвърдена или опровергана са ¹:

Система	Чести / Нечести (повече от 1/1000)	Редки (по-малко от 1/1000)
Смущения в зрението		Непоносимост към контактни лещи
Стомашно-чревни смущения	Гадене, повръщане, коремна болка, диария	
Разстройства в имунната система		Реакции на свръхчувствителност
Разстройства в метаболизма и храненето	Повишаване на телесното тегло, задръжка на течности	Намаляване на телесното тегло
Разстройства в нервната система	Главоболие, мигрена, понижение на либидото, депресивни настроения, промени в настроението	Повишение на либидото
Смущения в половата система и гърдите	Болка в гърдите, чувствителност на гърдите, увеличение на гърдите	Промени във влажалищния секрет, отделяне на секрет от гърдите



Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Обрив, уртикария	Erythema <i>nodosum</i> , erythema multiforme
--	------------------	--

¹ Описани са най-подходящите термини (MedDRA – версия 6.1) за описание на определените нежелани лекарствени реакции. Синонимите или свързаните състояния не са описани, но би трябвало също да се имат предвид.

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 ДАННИ

5.1 Фармакодинамични данни

Контрацептивният ефект на КОК е основан на взаимодействието на множество фактори, най-важният от които се приема инхибирането на овулацията и промените в цервикалната секреция. Освен предпазване от забременяване, КОК 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 КОК (0.050 mg ethinylestradiol) се намалява честотата на яйчниковите кисти, тазово-възпалителната болест, доброкачествените тумори на гърдата и ектопичната бременност. Дали това важи и за ниско дозираните КОК, ще трябва да бъде потвърдено в бъдеще.

5.2 Фармакокинетични данни

5.2.1 Desogestrel

Абсорбция

Приложен орално, Desogestrel 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 етинил естрадиола 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 Desogestrel 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 се установява взаимодействие с прилагания едновременно ethinylestradiol.

Елиминиране

Серумните нива на етоногестрела се понижават в две фази. Крайната фаза на отстраняване се характеризира с приблизително 30 часа полу-живот. Desogestrel и метаболитите му се екскретират чрез урината и жлъчката в съотношение 6:4.

Състояния на равновесие

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

5.2.2 Ethinylestradiol

Абсорбция

Приложен орално 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 пре-системната конюгация и първоначалния метаболизъм, е приблизително 60 %.

Разпределение

Ethinylestradiol е силно, но неспецифично свързан със серумен албумин (приблизително 98.5 %) и предизвиква повишение на серумната концентрация на SHBG. Обемът на разпределение на ethinylestradiol е определен около 5 l/kg.

Метаболизъм

Ethinylestradiol се подлага на пре-системна конюгация както в мукозата на тънкото черво така и в черния дроб. Първоначално ethinylestradiol 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 ethinylestradiol се понижават в две фази, крайната фаза на отстраняване се характеризира с приблизително 24 часа полу-живот. Непромененото лекарство не се екскретира; метаболитите на етинил-естрадиола се екскретират чрез урината и жлъчката в съотношение 4:6. Полуживотът на метаболитната екскреция е около 1 ден.



Състояния на равновесие

Равновесното 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, базирани на конвенционални проучвания с прием на няколко дневни дози за определяне на токсичност, ембриотоксичност, туморогенен потенциал и засягане на репродуктивната способност, показват че няма данни за възможен риск при хора. 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

silica colloidal anhydrous
lactose monohydrate
potato starch
povidone
stearic acid
alpha-tocopherol

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 3 години, ако се съхранява съгласно инструкциите посочени в раздел 6.4.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранение при температура от 2 до 30 °C, при защита от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистер, съдържащ 21 изтласкващи се бели таблетки. Таблетките са кръгли, двойноизпъкнали, 6 mm в диаметър. От едната страна са кодирани с надпис TR отгоре 5, а от другата страна – Organon *.

Блистерът е от поливинилхлорид (PVC)/ алуминиев блистер, с PVC филм, обвит в алуминиево фолио, обработено топлинно. Всеки блистер е опакован в означен плик



Кратка характеристика на продукта
RA 101 OS S5 (REF. 5.0)

MARVELON®
Таблетки за орално приложение

от алуминиево фолио. Блистерите са опаковани в картонена кутия с надпис, заедно с листовка за пациента (1, 3 или 6 блистера в кутия).

6.6 Указания за употреба

Съхранявайте всички лекарства съгласно инструкциите и ги пазете от деца.

7. Притежател на разрешението за употреба : N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

8. Номер(а) на разрешението за употреба :II-1968 / 06.06.2000г.

9. Дата на първото разрешение за употреба /подновяване на разрешението:
№ 524 /I-14/ 28.02.1994г.

10. Дата на последна редакция на текста

Октомври 2005 г.

