

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (<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.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Marvelon powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Marvelon, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

4.2.1 Sposób przyjmowania produktu Marvelon

Tabletki produktu Marvelon należy przyjmować zgodnie z kierunkiem strzałek na opakowaniu, codziennie o tej samej porze, popijając niewielką ilością wody, jeśli konieczne. Przyjmowanie tabletek należy kontynuować przez 21 dni. Przyjmowanie tabletek z następnego opakowania należy rozpocząć po 7 dniowej przerwie. W przerwie zwykle występuje krwawienie z odstawienia, najczęściej 2-3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki. Krwawienie może trwać mimo rozpoczęcia przyjmowania tabletek z następnego opakowania.

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Marvelon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.2.2 Rozpoczęcie pierwszego opakowania produktu Marvelon

Jeżeli w poprzednim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnej hormonalnej metody antykoncepcji

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

Jeżeli wcześniej pacjentka przyjmowała inny złożony środek antykoncepcyjny (tabletkę, system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny)

Przyjmowanie tabletek produktu Marvelon należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z substancją czynną poprzedniego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. Nie później jednak niż w pierwszym dniu po przerwie lub po przyjęciu ostatniej tabletki placebo uprzednio przyjmowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego należy rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu Marvelon w dniu usunięcia systemu, jednak nie później niż w terminie, w którym wymagane byłoby założenie kolejnego systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego.

Jeśli kobieta stosowała wcześniejszą metodę zgodnie z zaleceniami 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 środki antykoncepcyjne (system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny) muszą znajdować się w obrocie we wszystkich krajach Unii Europejskiej.

Jeżeli wcześniej pacjentka stosowała środek antykoncepcyjny zawierający tylko progestagen (minitabletka, iniekcje, implant, system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen)

Można przerwać przyjmowanie minitabletki każdego dnia (dla implantu lub systemu w dniu jego usunięcia, dla iniekcji w dniu, w którym należałoby wykonać następne wstrzyknięcie) i następnego dnia rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu Marvelon. We wszystkich tych przypadkach należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) 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 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 lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania tabletek należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli pacjentka odbyła stosunek, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych powinna upewnić się, że nie jest w ciąży lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

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 przyjmować jak zazwyczaj.

Jeżeli opóźnienie w przyjmowaniu tabletek 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 pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Kolejne tabletki należy przyjmować jak zazwyczaj. Jeżeli pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, to stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane. Jeżeli powyższy warunek nie był spełniony lub pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż jedną tabletkę, powinna zastosować dodatkową metodę antykoncepcji przez kolejne 7 dni.

- **w trzecim tygodniu stosowania**

Ze względu na bliskość przerwy w przyjmowaniu tabletek gwałtownie zwiększa się ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji. Można zapobiec zmniejszonej skuteczności antykoncepcyjnej poprzez odpowiednie dostosowanie schematu przyjmowania tabletek. Istnieją dwa schematy przyjmowania tabletek, bez konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, które można zastosować pod warunkiem, że pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. Jeżeli pacjentka nie przyjmowała tabletek przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, należy doradzić pacjentce zastosowanie pierwszego z wymienionych poniżej schematów przyjmowania tabletek oraz zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez kolejnych 7 dni.

1. Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą 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 zaprzestać przyjmowania pozostałych tabletek z opakowania, zrobić 7 dniową lub krótszą przerwę wliczając w nią również dni, w których pominięto tabletki i rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania.

W przypadku pominięcia 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 żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit 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). Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać schematu przyjmowania tabletek powinna przyjąć dodatkową tabletkę produktu Marvelon z innego opakowania.

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

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 jest to konieczne. Skrócenie przerwy niesie większe ryzyko, że krwawienie z odstawienia 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 z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeśli jakkolwiek z wymienionych poniżej objawów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, produkt należy natychmiast odstawić.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - o Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE)
 - o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - o Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - o Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)

- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości, jeżeli związane z ciężką hipertriglicydemią.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, tak długo jak biochemiczne 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 piersi zależnych od hormonów płciowych
- Rozrost endometrium
- Krwawienie z pochwy o nieznanym etiologii
- Ciąża lub jej podejrzenie
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Marvelon z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir oraz dazabuwir lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir, pibrentaswir jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

4.4.1 Ostrzeżenia

Jeżeli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Marvelon.

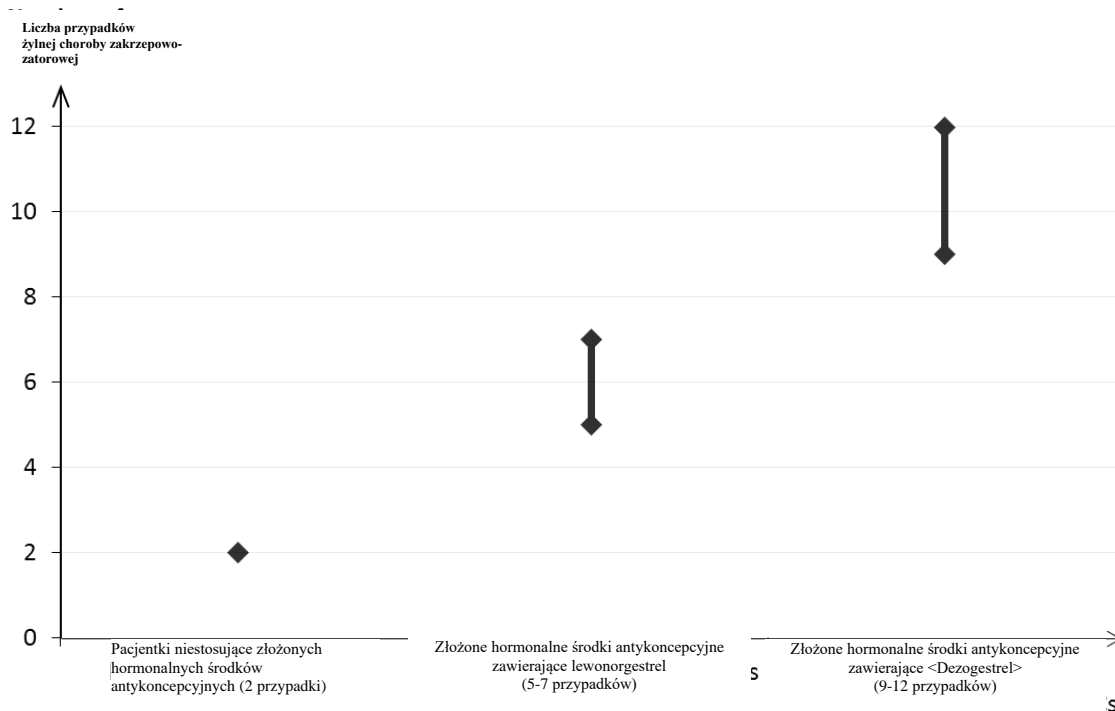
W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Marvelon.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

- Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Marvelon może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Marvelon, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją również pewne dowody, świadczące, że ryzyko jest zwiększone, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**
- U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

- Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.
- W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Marvelon jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego, na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Marvelon nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłylenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłylenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane, jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Marvelon jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np.	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.

Czynnik ryzyka	Uwagi
przed 50 rokiem życia).	
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociążałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

2. Nowotwory

- W badaniach epidemiologicznych opisywano zwiększenie ryzyka występowania raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż jednak niewyjaśniona pozostaje kwestia, do jakiego stopnia wpływ na wielkość tego ryzyka wywierają np. zachowania seksualne jak mnogość partnerów seksualnych czy 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. Rak piersi stwierdzany wśród kobiet kiedykolwiek stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne jest zazwyczaj mniej zaawansowany klinicznie niż wśród kobiet, które nigdy nie stosowały antykoncepcji doustnej.

- W rzadkich przypadkach, wśród kobiet stosujących złożone hormonalne 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 złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.
3. Zwiększenie aktywności AlAT
- Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir oraz dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności aminotransferazy (AlAT) ponad 5-krotnie przekraczającej górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo także u pacjentek leczonych glekaprewirem, pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy (AlAT) u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).
4. Inne uwarunkowania
- Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki może być większe u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne w przypadku stwierdzenia u nich lub u członków najbliższej rodziny hipertriglicydemii.
 - Egzogenne estrogeny mogą powodować lub nasilać objawy dziedzicznego oraz nabytego obrzęku naczynioruchowego.
 - Niewielkie wzrosty ciśnienia tętniczego krwi były opisywane u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Istotne klinicznie zmiany występowały jednak rzadko. Nie ustalono czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych a istotnym klinicznie nadciśnieniem tętniczym. Jeśli w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych rozwinie się nadciśnienie w stopniu istotnym klinicznie, wskazane jest przerwanie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Po przywróceniu wartości ciśnienia krwi do wartości prawidłowych, ponownie można rozpocząć stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
 - Zaobserwowano występowanie niektórych chorób lub ich zaostrzenie zarówno w czasie ciąży lub stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, ale nie znaleziono jednoznacznych dowodów potwierdzających wpływ złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych na ich przebieg: żółtaczka i (lub) świąd związany z zastojem żółci, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, tocień rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu spowodowana otosklerozą.
 - Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do czasu, gdy biochemiczne 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 złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
 - Stosowanie złożonych hormonalnych 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

antykoniecznych zawierających małą dawkę hormonów. Należy jednakże uważnie kontrolować pacjentki z cukrzycą jednocześnie stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

- Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego może być związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych 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 złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
- Produkt Marvelon zawiera laktozę (<80 mg). Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub stosujące dietę pozbawioną laktozy powinny uwzględnić dawkę laktozy zawartą w produkcie Marvelon.
- Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Wybierając metodę antykoncepcji należy rozważyć wszystkie powyższe informacje.

4.4.2 Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Marvelon należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Marvelon w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

4.4.3 Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna

Skuteczność produktu leczniczego Marvelon może być zmniejszona wskutek, np. pominięcia przyjęcia tabletek (punkt 4.2), wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (punkt 4.2) lub podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, zmniejszających stężenie etynyloestradiolu i (lub) etonogestrelu, czynnego metabolitu dezogestrelu w osoczu (punkt 4.5).

W czasie przyjmowania produktu Marvelon nie należy stosować środków zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu Marvelon w osoczu i zmniejszenie skuteczności klinicznej (patrz punkt 4.5).

4.4.4 Zmniejszona kontrola cyklu

W trakcie stosowania wszystkich rodzajów złożonych hormonalnych 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 wyłyżeczkowaniem jamy macicy, jeśli to konieczne), aby wykluczyć chorobę nowotworową lub upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

4.5.1 Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Interakcje

Uwaga: W celu określenia potencjalnych interakcji, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Marvelon

Mogą występować interakcje z produktami leczniczymi lub produktami ziołowymi, które indukują enzymy mikrosomalne, **zwłaszcza enzymy cytochromu P450 (CYP)**, co może skutkować zwiększeniem klirensu hormonów płciowych i może prowadzić do wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest na ogół widoczna w ciągu kilku tygodni. Po przerwaniu leczenia, indukcja enzymów może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Krótkotrwałe leczenie

Kobiety podczas leczenia produktami leczniczymi indukującymi enzymy lub produktami ziołowymi, w trakcie stosowania produktu leczniczego Marvelon powinny czasowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji lub dodatkową metodę antykoncepcji. Antykoncepcja mechaniczna musi być stosowana przez cały okres jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych indukujących enzymy i przez 28 dni po ich odstawieniu.

Długotrwałe leczenie

Kobietom długotrwałe leczonym produktami leczniczymi indukującymi enzymy zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji, na którą nie mają wpływu produkty lecznicze indukujące enzymy.

W literaturze opisano następujące interakcje.

Substancje zwiększające klirens produktu leczniczego Marvelon (indukcja enzymów), np. fenytoina, fenobarbital, prymidon, bozentan, karbamazepina, ryfampicyna, niektóre inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, newirapina) a prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, ryfabutyna, felbamata, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Substancje wywierające różny wpływ na klirens produktu leczniczego Marvelon

Jednoczesne podawanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi wielu połączeń inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawir) i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (np.

newirapiny) i (lub) połączeń z produktami leczniczymi wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. boceprewir, telaprewir), może zwiększać lub zmniejszać stężenie progestagenów, w tym etonogestrelu lub estrogenów w osoczu. W niektórych przypadkach wpływ netto tych zmian może mieć znaczenie kliniczne.

Z tego względu należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV, w celu określenia możliwych interakcji oraz odpowiednich zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, u kobiet w trakcie leczenia inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Substancje zmniejszające klirens produktu leczniczego Marvelon (inhibitory enzymów)

Kliniczne znaczenie potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznanne. Jednoczesne podawanie silnych (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna) lub umiarkowanych (np. flukonazol, diltiazem, erytromycyna) inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progesteronu, w tym etonogestrelu w osoczu.

Wykazano, że dawki etorykoksylu wynoszące od 60 do 120 mg/dobę powodują odpowiednio 1,4- do 1,6-krotne zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu krwi w przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

Wpływ produktu leczniczego Marvelon na inne produkty lecznicze

Hormonalne, złożone, doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych. Może to zwiększać (np. cyklosporyna) lub zmniejszać (np. lamotrygina) ich stężenie w osoczu i tkankach.

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir oraz dazabuwir, z rybawiryną lub bez rybawiryny lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir, pibrentaswir może zwiększać ryzyko zwiększonej aktywności AlAT (patrz punkty 4.3 oraz 4.4). W związku z tym pacjentki stosujące produkt leczniczy Marvelon muszą stosować alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem stosowania powyższego schematu leczenia skojarzonego. Stosowanie produktu leczniczego Marvelon można ponownie rozpocząć 2 tygodnie po zakończeniu leczenia powyższym schematem leczenia skojarzonego.

4.5.2 Badania laboratoryjne

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może mieć wpływ na wyniki niektórych badań laboratoryjnych w tym parametry biochemiczne czynności 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 złożone hormonalne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani też teratogenicznego wpływu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych na płód w przypadku nieumyślnego ich stosowania we wczesnej ciąży.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Marvelon należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Stosowanie złożonych hormonalnych 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 złożonych hormonalnych środków 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 i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tak jak w przypadku wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych możliwa jest zmiana cyklu krwawień z dróg rodnych, zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Mogą pojawić się zmiany częstości krwawień (brak krwawienia, rzadsze, częstsze lub ciągłe krwawienia), ich nasilenia (bardziej obfite lub skąpe) albo czasu trwania.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych¹.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	Nasilenie objawów dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymywanie płynów w organizmie		
Zaburzenia psychiczne	nastrój depresyjny, zmiany nastroju	zmniejszenie popędu seksualnego	zwiększenie popędu seksualnego	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrena		
Zaburzenia oka			nietolerancja szkielek kontaktowych	
Zaburzenia naczyniowe			żylna choroba zakrzepowo-zatorowa tętnicze	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
			zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	
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	
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała	

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

Interakcje

Interakcje innych produktów leczniczych (induktorów enzymów) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5).

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Inne działania niepożądane zgłaszane przez kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne: opisane szczegółowo w punkcie 4.4.

U kobiet przyjmujących doustne złożone środki antykoncepcyjne obserwowano liczne działania niepożądane, które szczegółowo przedstawiono w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Należą do nich: nadciśnienie tętnicze, nowotwory hormonozależne (np. nowotwory wątroby, rak piersi), ostuda, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką związaną z zastojem żółci, utrata słuchu spowodowana otosklerozą, rak szyjki macicy, hipertriglicerydemia, (dziedziczny) obrzęk naczynioruchowy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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, produkt złożony, kod ATC: G03AA09.

Działanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opiera się na interakcjach różnych czynników, z których najważniejszy to hamowanie owulacji i zmiany konsystencji śluzu szyjkowego. Oprócz działania antykoncepcyjnego złożone hormonalne środki 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 złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające większe dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradolu), 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 złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

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 etynyloestradol 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 mc.

Metabolizm

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

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 wydalane 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, osiągnięte jest w 1 do 2 h po podaniu. Biodostępność całkowita, będąca wynikiem przedsystemowego sprzęgania oraz efektu pierwszego przejścia 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 mc.

Metabolizm

In vitro etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 oraz CYP1A2 a także nieodwracalnym (ang. mechanism based) inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8, oraz CYP2J2.

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 mc.

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 wydalane 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 podczas przechowywania

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 szt. – 1 blister po 21 szt.

63 szt. – 3 blistry po 21 szt.

Blister PVC/Al w saszetce, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Organon Polska Sp. z o.o.
ul. Marszałkowska 126/134
00-008 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1576

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 1990 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 listopada 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.09.2022