

## **Состав**

*действующие вещества:* desogestrel, ethinylestradiol;

1 таблетка содержит 0,150 мг дезогестрела и 0,030 мг этинилэстрадиола;

*вспомогательные вещества:* крахмал картофельный; кремния диоксид коллоидный альфа-токоферол, кислота стеариновая повидон, лактоза моногидрат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, с одной стороны оттиснуто слово ORGANON \*, с другой - надпись TR/5.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Мочеполовая система и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Гормональные контрацептивы для системного применения. Эстрогены и гестагены в фиксированных комбинациях. Код АТХ G03A A09

## **Фармакодинамика**

Марвелон® - это комбинированный пероральный контрацептивный препарат, содержащий 150 мкг дезогестрела и 30 мкг этинилэстрадиола.

Этинилэстрадиол - хорошо известный синтетический эстроген.

Дезогестрел - это синтетический прогестаген. После приема внутрь оказывает мощное действие, направленное на ингибирование овуляции, оказывает мощную прогестагеновую и антиэстрогеновую активность, не проявляет эстрогенной активности, демонстрирует очень слабую андрогенную/анаболическую активность.

## **Фармакокинетика**

### **Фармакокинетика дезогестрела.**

*Всасывание.* Дезогестрел, принятый внутрь, быстро и полностью всасывается и превращается в этногестрел. Максимальная концентрация в сыворотке на

уровне почти 2 нг/мл достигается через 1,5 часа после приема разовой дозы. Биодоступность составляет 62 - 81%.

*Распределение.* Этоногестрел связывается с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Только 2 - 4% общей концентрации лекарственного средства в сыворотке крови присутствуют в виде свободного стероида, а 40 - 70% специфически связаны с ГСПГ. Вызванное этинилэстрадиола увеличению ГСПГ влияет на распределение между белками сыворотки крови, тем самым приводит к увеличению ГСПГ - связанной фракции и уменьшению связанной с альбумином. Ожидаемый объем распределения дезогестрела - 1,5 л/кг.

*Метаболизм.* Этоногестрел полностью метаболизируется известными путями метаболизма стероидов. Скорость вывода метаболитов из сыворотки крови составляет приблизительно 2 мл/мин/кг. Взаимодействия с этинилэстрадиолом, что принимается сопутствующее, не обнаружено.

*Вывод.* Уровни этоногестрела в сыворотке крови уменьшаются в два этапа. Конечный этап вывода характеризуется периодом полувыведения около 30 часов. Дезогестрел и его метаболиты выводятся с мочой и желчью в соотношении примерно 6: 4.

*Состояние равновесия.* Уровень ГСПГ, что растет в три раза под действием этинилэстрадиола, влияет на фармакокинетику этоногестрела. После ежедневного применения уровень вещества в сыворотке крови возрастает примерно в 2 - 3 раза, достигая стабильной концентрации во второй половине цикла применения лекарственного средства.

### **Фармакокинетика этинилэстрадиола.**

*Всасывание.* После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови на уровне примерно 80 пг/мл достигается в течение 1 - 2 часов. Биодоступность вследствие пресистемной конъюгации и первого этапа метаболизма составляет почти 60%.

*Распределение.* Этинилэстрадиол характеризуется сильным, но неспецифическим связыванием с альбумином (примерно 98,5%) и вызывает повышение концентрации в сыворотке крови ГСПГ. Определено, что ожидаемый объем распределения - 5 л/кг.

*Метаболизм.* Пресистемная конъюгация этинилэстрадиола происходит как в слизистой тонкого кишечника, так и в печени. Этинилэстрадиол сначала метаболизируется путем ароматического гидроксирования с образованием большого количества гидроксированных и метилированных метаболитов,

которые присутствуют как свободные метаболиты и как соединения с глюкуронидами и сульфатами. Скорость метаболического клиренса - около 5 мл/мин/кг.

*Вывод.* Уровень этинилэстрадиола в плазме крови уменьшается в два этапа, конечный этап вывода характеризуется периодом полувыведения около 24 ч. В неизмененном виде препарат не выводится; выведение метаболитов этинилэстрадиола происходит с мочой и желчью в соотношении 4: 6. Период полувыведения метаболитов - около 1 сутки.

*Состояние равновесия.* Равновесные концентрации достигаются через 3 - 4 дня, когда уровень в сыворотке на 30 - 40% превышает концентрацию после однократного приема.

## **Показания**

Пероральная контрацепция.

При рассмотрении вопроса о назначении лекарственного средства Марвелон® следует принимать во внимание индивидуальные риски у каждой женщины, особенно риск развития венозного тромбоемболизма (ВТЭ), а также сравнить риск развития ВТЭ при применении лекарственного средства Марвелон® и других комбинированных гормональных контрацептивов (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

## **Противопоказания**

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) нельзя применять при наличии любых перечисленных ниже состояний. Если при использовании КГК впервые появляются какие-либо из перечисленных ниже состояний, применение препарата следует немедленно прекратить.

Наличие или риск развития венозного тромбоемболизма (ВТЭ).

Венозный тромбоемболизм - наличие ВТЭ сейчас (проводится лечение антикоагулянтами) или в анамнезе (например тромбоз глубоких вен (ТГВ) или эмболия легочных сосудов (ЭЛС)).

Известны приобретенные или наследственные факторы риска развития венозного тромбоемболизма, такие как резистентность к активированному протеину С (включая V фактор Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S.

Обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»).

Высокий риск развития венозного тромбоемболизму вследствие наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

Наличие или риск развития артериального тромбоемболизму (АТЕ)

Артериальный тромбоемболизм - наличие артериального тромбоемболизму в анамнезе (например инфаркт миокарда) или продромального состояния (например стенокардия).

Цереброваскулярные заболевания - наличие инсульта в анамнезе - инсульт или продромальное состояние (например транзиторная ишемическая нарушения мозгового кровообращения).

Известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию артериального тромбоемболизму, например гипергомоцистеинемия и антитела к антифосфолипидов (антитела к антикардиолипидовые, волчаночный антикоагулянт).

Мигрень в анамнезе с локальными неврологическими симптомами.

Высокий риск развития артериального тромбоемболизму вследствие наличия множественных факторов риска (см. Раздел «Особенности применения») или одного серьезного фактора риска:

- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- тяжелая форма артериальной гипертензии;
- тяжелая форма дислипидемии.

Панкреатит или ранее перенесенный панкреатит, который ассоциируется с высокой гипертриглицеридемией.

Наличие в настоящее время или в анамнезе тяжелых заболеваний печени (пока показатели функции печени вне нормы).

Наличие в настоящее время или в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).

Установленные или подозреваемые эстрогензависимые опухоли (см. Раздел «Особенности применения»).

Гиперплазия эндометрия.

Вагинальное кровотечение неустановленной этиологии.

Установленная или возможна беременность.

Повышенная чувствительность к любому активному или вспомогательному ингредиенту.

Марвелон® противопоказано применять с комбинированной схемой лечения гепатита С, которая содержит омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него (см. раздел «Особенности применения»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Предостережения.* Необходимо внимательно прочитать инструкцию по применению сопутствующего лекарственного средства для установления возможных взаимодействий.

Взаимодействия между оральными контрацептивами и другими лекарственными средствами могут привести к возникновению прорывного кровотечения и/или неэффективности перорального контрацептива. О нижеприведенных взаимодействиях сообщается в литературных источниках.

*Метаболизм в печени.* Возможно взаимодействие с лекарственными или растительными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты, в частности ферменты P450 (CYP), что приводит к повышенному клиренсу половых гормонов и может снизить эффективность комбинированных пероральных контрацептивов, в том числе лекарственного средства Марвелон®. К таким лекарственным средствам относятся фенитоин, фенобарбитал, примидон, босентан, карбамазепин, рифампицин и, возможно, окскарбазепин, топирамат, фельбамат, гризеофульвин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ (например ритонавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например эфавиренз) и лекарственные средства, содержат растительный компонент зверобой.

*Индукция ферментов может наблюдаться через несколько дней лечения.* Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены лекарственного средства индукция ферментов может продолжаться в течение примерно 28 дней.

При одновременном применении с гормональными контрацептивами много ингибиторов протеазы ВИЧ (например нелфинавир) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например невирапин) и/или лекарственные средства против вируса гепатита С (ВГС) (например боцепревир,

телапревир) могут увеличивать или уменьшать плазменные концентрации прогестина, в том числе этоноргестрела, активного метаболита дезогестрела или эстрогенов. Чистый эффект этих изменений в некоторых случаях может быть клинически значимым.

Женщинам, которые принимают любой из этих лекарственных или растительных средств, индуцируют ферменты печени, следует иметь в виду, что эффективность лкарського средства Марвелону® может быть уменьшена. Во время приема средств, стимулирующих микросомальные ферменты, следует использовать барьерный метод контрацепции в дополнение к лекарственному средству Марвелон® течение всего срока применения лекарственного средства, стимулирует микросомальные ферменты, и в течение 28 дней после прекращения применения такого лекарственного средства.

Если период приема сопутствующего лекарственного средства распространяется за пределы приема активных таблеток из упаковки КПК, следующую упаковку следует начинать без обычного перерыва в приеме. В случае длительного лечения ферментостимулирующими средствами следует рассмотреть альтернативный метод контрацепции, на который не влияют лекарственные средства, стимулирующие микросомальные ферменты.

Одновременное применение с мощными (например кетоконазол, итраконазол, кларитромицин) или умеренными (например флуконазол, дилтиазем, эритромицин) ингибиторами CYP3A4 может привести к повышению сывороточных концентраций эстрогенов или прогестинов, в том числе этоноргестрела, активного метаболита дезогестрела.

*Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, в плазме крови и в тканях концентрации таких лекарственных средств могут повышаться (например циклоспорина) или снижаться (например ламотриджина).*

В ходе клинических исследований комбинированной схемы лечения гепатита С, которая содержит омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, повышение уровня АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВМН) достоверно чаще встречалось у женщин, применявших средства, содержащие этинилэстрадиол (КГК). Применение Марвелона® следует прекратить до начала комбинированного лечения гепатита С, которое содержит омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Возобновлять применение Марвелону® следует примерно через 2 недели после завершения комбинированного лечения.

*Лабораторные анализы.* Использование контрацептивных стероидов может повлиять на результаты определенных лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, уровень белков (переносчиков) в сыворотке крови, например глобулина, связывающего кортикостероиды и/или липидную/липопротеиновую фракции, показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно остаются в пределах нормы.

## **Особенности применения**

При наличии любого из указанных ниже состояний/факторов риска назначения терапии лекарственным средством Марвелон® следует обсудить с женщиной. В случае обострения, усиления или первого появления любого из этих состояний женщина должна обратиться к врачу. Врач должен определить, нужно ли прекратить применение КГК.

*Нарушение кровообращения.*

*Риск развития венозного тромбоемболизму (ВТЭ)*

Применение любого КГК повышает риск развития венозного тромбоемболизму (по сравнению с риском, когда КГК не применяются). Лекарственные средства, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированные с минимальным риском развития ВТЭ. Другие лекарственные средства, такие как Марвелон®, могут повышать риск в 2 раза. Решение о применении любого контрацептива, который не является лекарственным средством с минимальным риском развития ВТЭ, можно принимать только после обсуждения с женщиной риск развития ВТЭ при применении лекарственного средства Марвелон®, влияния ее индивидуальных факторов на этот риск, а также того, что риск ВТЭ является максимальным в течение первого года применения лекарственного средства. Также риск повышается при восстановлении применения КГК, если перерыв составляла 4 недели или больше.

Среди женщин, которые не применяют КГК и не беременны, в двух из 10000 развиваться ВТЭ в течение первого года. Однако в каждой женщины риск может быть намного выше, в зависимости от основных факторов риска.

Установлено<sup>1</sup>, что с 10 000 женщин, применяющих КГК, содержащий дезогестрел, в 9 - 12 женщин через 1 год развиваться ВТЭ; для сравнения при применении КГК, содержащих левоноргестрел, ВТЭ возникает у 62 женщин.

В обоих случаях число случаев ВТЭ в год меньше, чем ожидаемое количество при беременности и в послеродовой период.

ВТЭ может быть летальным в 1 - 2% случаев.

<sup>1</sup> Частота установлена по данным эпидемиологического исследования с использованием относительных рисков для различных лекарственных средств по сравнению с КГК, содержащих левоноргестрел.

<sup>2</sup> Средний диапазон от 5 до 7 в 10 000 женщин-лет установлен по относительным риском при применении КГК, содержащих левоноргестрел, по сравнению с неприменением средства - от 2,3 до 3,6.

Очень редко сообщалось о тромбоз, который возникал в других кровеносных сосудах, например печеночных, мезентериальных, почечных, мозговых или ретинальных венах и артериях, у женщин, применявших КГК.

### **Факторы риска развития ВТЭ**

- При применении КГК риск тромбоэмболических венозных осложнений может существенно повышаться у женщин с дополнительными факторами риска, особенно при наличии множественных рисков (см. таблицу 1).
- Лекарственное средство Марвелон® противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые приводят к высокому риску развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). Если у женщины больше чем один фактор риска, возможно, что мера повышения риска будет выше, чем сумма индивидуальных факторов. В таком случае следует проанализировать общий риск развития ВТЭ у женщины. Если соотношение преимуществ и рисков являются неблагоприятными, не следует назначать КГК (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 1

| фактор риска                                                    | Комментарий                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м <sup>2</sup> ). | Риск существенно повышается при увеличении ИМТ.<br><br>Особенно важно учитывать наличие других факторов риска. |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство, любое хирургическое вмешательство на ногах или органах таза, нейрохирургия, большая травма.</p> <p><i>Примечание.</i> Временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью более 4 часов, также может быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.</p> | <p>Рекомендуется прекратить использование пластыря/таблеток/кольца (при элективной хирургии - как минимум за 4 недели до нее) и не возобновлять ранее чем через 2 недели после полного восстановления подвижности.</p> <p>Для предотвращения беременности следует использовать другие средства контрацепции.</p> <p>Следует рассмотреть вопрос о антитромботической терапии, если применение лекарственного средства Марвелон® не было прекращено заранее.</p> |
| <p>Положительный семейный анамнез (венозный тромбоз эмболизм у брата/сестры или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, то есть до 50 лет).</p>                                                                                                                                                                                                             | <p>Если подозревается наличие врожденной склонности, перед принятием решения о применении любого КГК женщину следует направить на консультацию к специалисту.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                     |                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Другие медицинские состояния, сопровождающиеся ВТЭ. | Рак, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия. |
| Возраст                                             | Особенно после 35 лет.                                                                                                                                                                  |

Нет единого мнения о возможной роли варикоза вен и поверхностного тромбофлебита в возникновении или прогрессировании венозного тромбоза.

Следует принимать во внимание повышенный риск тромбоемболизму в период беременности, особенно в течение 6 недель после родов (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### **Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и эмболия легочных сосудов)**

В случае возникновения симптомов женщина должна немедленно обратиться за медицинской помощью, сообщив врачу о том, что она принимает КГК.

*Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать:*

- односторонний отек ноги и/или стопы или отек по ходу вены ноги;
- боль или болезненность в ноге, которая ощущается только при стоянии или ходьбе;
- теплая на ощупь пораженная конечность; покраснение или изменение цвета кожи ноги.

*Симптомы эмболии легочных сосудов могут включать:*

- внезапная одышка или быстрое дыхание;
- внезапный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем;
- острая боль в грудной клетке;
- сильное головокружение;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть ошибочно приняты за такие часто возникающими или менее тяжелыми (например, при инфекции респираторного тракта).

Другие признаки окклюзии сосудов могут включать внезапная боль, отечность и слегка синюшный оттенок кожи конечности.

Если происходит окклюзия сосудов глаза, симптомы могут варьировать от болезненной нечеткости зрения к потере зрения. Иногда потеря зрения может возникать практически немедленно.

### **Риск артериального тромбоэмболизма (АТЭ)**

Эпидемиологические исследования установили связь между применением КГК и повышенным риском развития артериального тромбоэмболизма (инфаркт миокарда) или нарушений мозгового кровообращения (как преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт). Артериальные тромбоэмболические реакции могут быть летальными.

#### *Факторы риска развития АТЭ*

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушения мозгового кровообращения при применении КГК повышается у женщин с факторами риска (см. таблицу 2). Лекарственное средство Марвелон® противопоказан женщинам с одним серьезным или с множественными факторами риска развития АТЭ, которые приводят к высокому риску артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). Если у женщины больше чем один фактор риска, возможно, что мера повышения риска будет больше суммы индивидуальных факторов. В таком случае следует проанализировать общий риск для женщины. Если считается, что соотношение преимуществ и рисков является неблагоприятным, КГК назначать не следует (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 2

#### **Факторы риска развития АТЭ**

| Фактор риска | Комментарий            |
|--------------|------------------------|
| Возраст      | Особенно после 35 лет. |

|                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Курение                                                                                                                                               | <p>При применении КГК женщине рекомендуется прекратить курение.</p> <p>Женщинам старше 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой способ контрацепции.</p> |
| Артериальная гипертензия                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                |
| Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                              | <p>Риск существенно повышается при увеличении ИМТ. Особенно важно учитывать наличие других факторов риска.</p>                                                                                 |
| Положительный семейный анамнез (артериальное тромбоэмболизм у брата/сестры или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, то есть до 50 лет) | <p>Если подозревается наличие врожденной склонности, перед принятием решения о применении КГК женщину следует направить на консультацию к специалисту.</p>                                     |

|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мигрень                                                                               | Повышение частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (что может быть предвестником симптомом при нарушении мозгового кровообращения) может быть причиной для немедленной отмены препарата. |
| Другие медицинские состояния, сопровождающиеся побочными реакциями со стороны сосудов | Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, заболевания клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.                                                           |

## **Симптомы АТЕ**

В случае возникновения симптомов женщина должна немедленно обратиться за медицинской помощью, сообщив врачу о том, что она принимает КГК.

*Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать:*

- внезапное онемение или слабость в области лица, в руке или ноге, особенно с одной стороны тела;
- внезапное нарушение походки, головокружение, нарушение равновесия или координации;
- внезапная спутанность сознания, нарушение речи или понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном глазу или в обоих;
- внезапная интенсивная или продолжительная головная боль, возникший без определенной причины;
- потеря сознания или обморок с/без судорг.

Временные симптомы указывают на транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

*Симптомы инфаркта миокарда могут включать:*

- боль, дискомфорт, чувство давления, тяжести, сжатия или переполненности в грудной клетке, руке или ниже грудины;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, челюсть, горло, руки, желудок;
- ощущение переполненности желудка, диспепсия или запор;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- чрезвычайная слабость, тревожность или одышка;
- быстрое и нерегулярное сердцебиение.

## **Опухоли**

Определенные исследования показали повышенный риск рака шейки матки у женщин, которые в течение длительного времени применяют КПК, однако, по-прежнему существует неопределенность относительно степени оговорок заболевания сопутствующими эффектами, например различиями в сексуальном поведении или другими факторами, как, например инфицирования вирусом папилломы человека ( ВПЧ).

Метаанализ 54 эпидемиологических исследований показал, что существует незначительное увеличение относительного риска ( $OR = 1,24$ ) выявления рака молочной железы у женщин, которые на данный момент применяют комбинированные пероральные контрацептивы (КПК). Случаи рака молочной железы, диагностируют у женщин, принимающих КПК сейчас или применяли КПК в последние десять лет, более вероятно локализоваться в молочной железе, чем диагностированы случаи рака у женщин, которые никогда не принимали КПК.

Рак молочной железы редко возникает у женщин до 40 лет, независимо от того, применяют они КПК. Поскольку этот фоновый риск возрастает с возрастом, дополнительное количество случаев рака молочной железы у женщин, применяющих КПК теперь или применяли их по-прежнему является малой по сравнению с общим риском развития рака молочной железы (см. График).

Важнейшим фактором риска рака молочной железы у тех, кто применяет КПК, является возраст, в котором женщина прекращает принимать КПК; чем старше женщина при прекращении приема, тем выше вероятность диагностирования рака молочной железы. Длительность применения менее важна, и повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения применения КПК настолько, что через 10 лет риск уже не превышает обычный.

Возможно повышение риска рака молочной железы следует обсудить с женщиной и взвесить преимущества применения КПК с учетом данных о том, что КПК обеспечивают значительную защиту от риска развития других видов рака (рак яичников и эндометрия), см. ниже приведен график.

В другом эпидемиологическом исследовании с участием 1800000 женщин из Дании, за которыми наблюдали в среднем 10,9 года, сообщалось, что ВР выявления рака молочной железы у тех, кто применяет КПК, увеличивается при длительном их применении по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли КПК (общий ОР = 1,19, показатель ВР находился в диапазоне от 1,17 при применении КПК от 1 до 5 лет и до 1,46 при применении КПК более 10 лет). Известная абсолютная разница в ВР (количество случаев возникновения рака молочной железы у женщин, которые никогда не применяли КПК, по сравнению с теми, кто применяет КПК пока или недавно закончили прием) была небольшой: 13 на 100 000 пациенто-лет.

Эпидемиологические исследования не предоставляют доказательств причинной обусловленности таких данных. Модель повышенного риска, которая наблюдается, может быть связана с более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, применявших КПК, биологическими эффектами КПК или комбинацией обоих факторов.

У женщин, которые применяли КГК, в редких случаях сообщалось о доброкачественных и, гораздо реже, о злокачественных опухолях печени. В отдельных случаях такие опухоли приводили к опасным для жизни внутрибрюшным кровотечениям. Таким образом, опухоли печени следует учитывать при дифференциальной диагностике, если у женщин, применяющих КГК, возникает боль в верхней части живота, наблюдаются увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровоизлияния.

## **Гепатит С**

В ходе клинических исследований комбинированной схемы лечения гепатита С, которая содержит омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, повышение уровня АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВМН) достоверно чаще встречалось у женщин, применявших лекарственные средства, содержат этинилэстрадиол (КГК). Применение Марвелона® следует прекратить до начала комбинированного лечения гепатита С, которое содержит омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Возобновлять применение лекарственного средства Марвелон® следует примерно через 2 недели после завершения комбинированного лечения.

*Другие состояния.*

При применении КПК у женщин с гипертриглицеридемией или с ее наличием в семейном анамнезе возможен повышенный риск развития панкреатита.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих КПК, клинически значимые повышения встречаются редко. Взаимосвязь между приемом КПК и клинической гипертензией не установлена.

Однако, если продолжительная клинически значимая артериальная гипертензия развивается на фоне применения КПК, врач должен запретить применение КПК и лечить артериальную гипертензию. Применение КПК можно восстановить в случае нормализации артериального давления с помощью АД.

Сообщалось о возникновении или ухудшении таких состояний при беременности и при применении КПК: желтуха и / или зуд, связанные с холестазом; образования камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром хорея Сиденгама; герпес беременных потеря слуха, связанная с отосклерозом, ангионевротический отек (наследственный).

Острые или хронические нарушения функции печени требуют немедленного прекращения использования КПК до тех пор, пока печеночные пробы не вернутся до приемлемых показателей. Рецидивы желтухи и / или зуда, связанные с холестазом, которые возникали ранее во время беременности или использования половых стероидов, также требуют прекращения приема КПК.

Хотя КПК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе, нет необходимости менять схемы лечения больных сахарным диабетом, принимающих КПК. Однако, за женщинами, больными сахарным диабетом, должно быть тщательное наблюдение во время применения КПК.

Хлоазма может периодически возникать, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщинам со склонностью к хлоазме рекомендуется при применении данного лекарственного средства избегать пребывания на солнце или под действием ультрафиолетового излучения.

Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит связанные с приемом КПК.

Лекарственное средство Марвелон® содержит лактозу (<80 мг в 1 таблетке). При жидкой наследственной непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа или мальабсорбции глюкозы/галактозы не рекомендуется применять данное лекарственное средство.

## *Медицинское обследование*

Перед началом или возобновлением применения лекарственного средства Марвелон® врач должен внимательно ознакомиться с личным и семейным анамнезом женщины и исключить беременность. Учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и предостережения (см. Раздел «Особенности применения») по применению этого лекарственного средства, проводят полный медицинский осмотр и измеряют артериальное давление. Женщине следует предоставить информацию о венозного и артериального тромбоза, включая данные о рисках при применении лекарственного средства Марвелон® по сравнению с другими КГК, по симптомов ВТЭ и АТЕ, известных факторов риска и по действиям при подозрении на тромбоз. Также, женщине следует объяснить, что она должна тщательно перечитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться указанных в ней рекомендаций. Частоту и характер обследования определяет врач, учитывая официальные практические рекомендации, индивидуально для каждой женщины.

Женщину следует предупредить, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем. Если существует такой риск заражения (в том числе и во время беременности или после родов), рекомендуется адекватное использование презерватива с другими методами контрацепции.

### *Уменьшение эффективности.*

Эффективность применения лекарственного средства Марвелон® может снижаться, например в случае пропуска приема таблеток, возникновения желудочно-кишечных расстройств (см. Раздел «Способ применения и дозы») или при одновременном применении некоторых лекарственных средств, которые снижают концентрацию в плазме крови этоногестрела, активного метаболита дезогестрела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Ухудшение контроля менструального цикла.*

При применении КГК возможные нерегулярные (незначительные или обильные) кровотечения, особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений может быть корректной лишь после адаптационного периода, составляющего примерно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения сохраняются или возникают после предыдущих регулярных циклов, следует рассмотреть негормональные причины

и назначить адекватные диагностические мероприятия, включая кюретаж, для исключения беременности или злокачественной опухоли.

У некоторых женщин во время интервала без таблеток кровотечение отмены может не наблюдаться. Если КГК применяли в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы», то возможность беременности невелика. Однако если были нарушения этих рекомендаций в первую отсутствие кровотечения отмены в период без таблеток или если кровотечения отмены отсутствуют дважды подряд, перед тем как продолжить принимать КГК, нужно исключить возможную беременность.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Беременность является противопоказанием для применения лекарственного средства Марвелон®. Если женщина забеременела во время применения лекарственного средства Марвелон®, дальнейшее применение следует прекратить. Однако, расширенные эпидемиологические исследования не выявили ни повышения риска патологий у детей, матери которых принимали КПК до беременности, ни тератогенных эффектов УПК, нечаянно применяли в начале беременности.

Следует помнить о повышенном риске ВТЭ в послеродовой период при возобновлении применения лекарственного средства Марвелон® (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

#### *Кормление грудью*

КПК могут влиять на кормление грудью, поскольку они могут уменьшить количество и изменить состав грудного молока. Таким образом, применение КПК обычно не рекомендуется до полного окончания периода кормления грудью. С грудным молоком могут выделяться малые количества контрацептивных стероидов и/или их метаболитов, но нет никаких доказательств, что это негативно влияет на здоровье младенца.

### **Способ применения и дозы**

Таблетки необходимо воспринимать в указании на упаковке порядке, ежедневно примерно в одно и то же время, запивая при необходимости небольшим количеством жидкости. В течение 21 дня подряд по 1 таблетке. Таблетки с каждой следующей упаковки принимают после периода 7 дней без таблеток, в течение которого обычно происходит кровотечение отмены. Как правило, она начинается на 2 - 3-й день после приема последней таблетки и может продолжаться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

*Гормональные контрацептивы в предыдущий период (последний месяц) не применялись.*

Применение препарата начинают в первый день естественного цикла женщины (т.е. в первый день менструального кровотечения). Можно начать применение с 2 - 5-го дня, однако в таком случае в течение первых 7 дней первого цикла приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Желательно, чтобы женщина начала применения лекарственного средства Марвелон® следующий день после последнего применения активной таблетки (последней таблетки, содержащей активные субстанции) предыдущего КПК, но не позднее следующего дня после перерыва в приеме или после применения неактивной таблетки предыдущего КПК. При использовании вагинального кольца или трансдермального пластыря женщина должна начинать применение лекарственного средства Марвелон® желательно в день удаления, но не позднее дня следующего применения.

Если предыдущий метод контрацепции использовался правильно и систематически и женщина вполне уверена в том, что она не беременна, она также может перейти с другого гормонального контрацептива в любой день цикла.

Период, свободный от применения гормонального контрацептива, не должно длиннее, чем рекомендовано.

Переход из лекарственных средств, в которых содержится только прогестаген (мини-пили, инъекции или имплантат), или с внутриматочной системы (ВМС), что высвобождает прогестаген.

Женщина может начинать прием лекарственного средства Марвелон® в любой день после прекращения приема мини-пили (в случае имплантата или ВМС - в день его / ее удаления, в случае инъекции - в день следующей инъекции). Во всех указанных случаях женщина должна использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

### *После аборта в первом триместре.*

Женщина может начинать прием лекарственного средства сразу после аборта. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

### *После родов или аборта во втором триместре.*

Применение лекарственного средства во время кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Женщинам рекомендуется начинать применение с 21-го или 28-го дня после родов или аборта во втором триместре. Если начать применять препарат позже, рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод в течение первых 7 дней приема таблеток. В любом случае, если в этот период уже были половые контакты, то перед началом применения КПК необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

### *Как следует поступать в случае пропуска приема таблеток*

Если женщина опоздала с применением следующей таблетки менее чем на 12:00, противозачаточное действие лекарственного средства не уменьшается. Женщина должна принять таблетку, как только вспомнит о ней, и дальше продолжать применение в обычное время.

Если женщина опоздала с применением следующей таблетки более чем на 12:00, контрацепции может уменьшаться. В этом случае действуют два основных правила:

1. Не прекращать прием таблеток более чем на 7 дней.
2. После начала приема таблеток адекватное торможение оси гипоталамус - гипофиз - яичники достигается за 7 дней непрерывного применения.

В соответствии с этим в повседневной жизни следует руководствоваться следующими советами:

### **Неделя 1.**

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу же, как только вспомнила о пропуске, даже если придется принять две таблетки одновременно. Далее она продолжает принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например презерватив. Если за предыдущие 7 дней уже

были половые контакты, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе этот пропуск к обычному периоду без таблеток, тем выше риск беременности.

## **Неделя 2.**

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу же, как только вспомнила о пропуске, даже если придется принять две таблетки одновременно. Далее она продолжает принимать таблетки в обычное время. Если к пропущенной таблетке женщина в течение 7 дней правильно принимала предыдущие таблетки, то дополнительные средства контрацепции не нужны. Однако в другом случае или при пропуске более одной таблетки, в течение следующих 7 дней необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

## **Неделя 3.**

Риск снижения надежности возрастает по мере приближения перерыва в приеме. Однако, при соблюдении определенной схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из следующих вариантов, то не возникнет необходимости использовать дополнительные контрацептивные средства при условии, если женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней до пропуска. Если же это не так, то женщина должна придерживаться первого из следующих вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в следующие 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу же, как только вспомнила о пропуске, даже если придется принять две таблетки одновременно. Далее она продолжает принимать лекарственное средство в обычное время. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же после окончания таблеток из предыдущей упаковки, то есть не должно быть перерыва в применении лекарственного средства. Маловероятно, что у женщины начнется кровотечение отмены до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя в процессе приема возможно кровянистые выделения или внезапное кровотечение.

2. Женщина также может прекратить применение таблеток из упаковки, которую использует. В этом случае перерыв должен составлять 7 дней, включая дни пропуска таблеток; применение таблеток следует начать со следующей упаковки.

Если женщина пропустила очередной прием таблеток и в течение первого планового периода без таблеток кровотечения отмены не было, возможно, она забеременела.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств.

В случае тяжелого желудочно-кишечного нарушения всасывания лекарственного средства может быть неполным, поэтому нужно принимать дополнительные меры контрацепции. Если рвота случилось в течение 3 - 4:00 после применения таблетки, следует придерживаться рекомендаций по пропущенных таблеток (см. «Как следует поступать в случае пропуска приема таблеток»). Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема таблеток, она должна принять дополнительную таблетку (таблетки) из другой упаковки.

*Как изменить или задержать начало менструации.*

Чтобы задержать начало менструации, женщине просто необходимо продолжать принимать таблетки из следующей упаковки и не делать перерыва. По желанию возможна любая задержка в пределах количества таблеток второй упаковки вплоть до их окончания. Во время задержания у женщины может наблюдаться внезапное кратковременное кровотечение или кровянистые выделения. После следующего планового 7-дневного периода без таблеток возобновляется регулярный прием таблеток.

Для того чтобы переместить начало менструации на другой день недели от обычной схемы, женщине можно порекомендовать сократить ближайший период без таблеток на нужное количество дней. Чем меньше этот период, тем больше вероятность отсутствия кровотечения отмены и возникновения кровянистые выделения и кратковременных кровотечений при применении следующей упаковки (как и при задержке месячных).

## **Дети**

Нет клинических данных об эффективности и безопасности применения лекарственного средства детям (в возрасте до 18 лет).

## **Передозировка**

О серьезных и опасных осложнениях при передозировке не сообщалось. При передозировке могут возникать следующие симптомы: тошнота, рвота, у девушек

- незначительные кровянистые выделения из влагалища. Антидотов не существует, лечение передозировки должно быть симптоматическим.

## Побочные реакции

### Описание отдельных побочных реакций

При применении КГК (комбинированных гормональных контрацептивов) наблюдался повышенный риск артериального и венозного тромбоемболизма, включая инфаркт миокарда, паралич, транзиторные ишемические нарушения мозгового кровообращения, тромбоз глубоких вен и эмболия легочных сосудов; более подробную информацию см. в разделе «Особенности применения».

В начале применения КПК наблюдались изменения в характере вагинального кровотечения, особенно в первые месяцы приема, также фиксировались изменения частоты кровотечения (отсутствие, менее часто, более часто или длительное время), интенсивность (уменьшение или увеличение) или изменение общей продолжительности вагинального кровотечения.

Возможны относительные побочные реакции<sup>1</sup>, о которых сообщалось при применении лекарственного средства Марвелон® или КПК (комбинированные оральные контрацептивы), указано в таблице 3. Все побочные реакции представлены по классам систем органов и частоте: часто ( $\geq 1/100$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ) и редко ( $<1/1000$ ).

**Таблица 3**

| Система организма                | Часто ( $>1/100$ )                            | Нечасто ( $\geq 1/1000$ та $<1/100$ ) | Редко ( $<1/1000$ )         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Со стороны иммунной системы      |                                               |                                       | Повышенная чувствительность |
| Со стороны метаболизма и питания |                                               | Задержка жидкости                     |                             |
| Психические расстройства         | Депрессивное настроение, изменение настроения | Снижение либидо                       | Повышение либидо            |

|                                                    |                                                       |                            |                                                              |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Со стороны нервной системы                         | Головная боль                                         | Мигрень                    |                                                              |
| Со стороны органов зрения                          |                                                       |                            | Непереносимость контактных линз                              |
| Со стороны сосудов                                 |                                                       |                            | Венозный тромбоз эмболизм 2, артериальный тромбоз эмболизм 2 |
| Со стороны пищеварительного тракта                 | Тошнота, боль в животе                                | Диарея, рвота              |                                                              |
| Со стороны кожи и подкожных тканей                 |                                                       | Сыпь, крапивница           | Узловатая эритема, мультиформная эритема                     |
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Боль в молочных железах, болезненность молочных желез | Гипертрофия молочных желез | Выделения из влагалища, выделения из молочных желез          |
| Исследование                                       | Увеличение массы тела                                 |                            | Уменьшение массы тела                                        |

1 Наиболее приемлемый срок MedDRA для описания определенной нежелательной реакции. Синонимы или подобные состояния не перечислены, но также должны приниматься во внимание.

2 Частота наблюдений в когортных исследованиях от  $\geq 1/10000$  до  $1/1000$  женщин-лет

У женщин, принимавших комбинированные гормональные контрацептивы, было зафиксировано такие побочные реакции: ангионевротический отек и/или обострение наследственного ангионевротического отека, акне, алопеция, кисты яичников, нарушения менструации, дисменорея, внематочная беременность, зуд, утомляемость, сонливость, бессонница, гипертермия, гинекомастия, предменструальный синдром, гирсутизм, изменение липидов в плазме крови,

изменение аппетита. Более подробную информацию о побочных реакциях, о которых сообщалось при применении КПК (тромбоэмболические заболевания вен, тромбоэмболические заболевания артерий, артериальная гипертензия, гормонозависимые опухоли (например опухоли печени, рак молочных желез), хлоазма приведены в разделе «Особенности применения».

Данные о влиянии КПК на лабораторные анализы смотреть в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 21 таблетке в блистере, по 1 блистера в саше, по 3 саше в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Н.В. Органон.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Юридический адрес: 5349 АВ Осс, Клоостерштраат 6, Нидерланды.

Адрес места осуществления деятельности: Моленштраат 110, 5342 СС Осс, Нидерланды.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).