

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Marvelon 0,150 mg/0,030 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje desogestrelum 0,150 mg a ethinylestradiolum 0,030 mg.

Pomocná látka: laktóza < 80 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Tablety jsou kulaté, bikonvexní a o průměru 6 mm. Na jedné straně jsou označeny TR nad číslicí 5 a na druhé straně Organon*.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kontraceptivum.

Rozhodnutí předepsat přípravek Marvelon by mělo být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Marvelon v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

4.2.1 Jak užívat přípravek Marvelon

Tablety se užívají v označeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového balení začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet. Během této doby obvykle dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví většinou za 2–3 dny po užití poslední tablety a nemusí skončit před zahájením užívání z dalšího balení.

4.2.2 Jak zahájit užívání přípravku Marvelon

Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit užívání lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum - COC, vaginální kroužek nebo transdermální náplast)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Marvelon nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivou látku) předchozího kombinovaného hormonálního kontraceptiva (CHC). Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo užívání placebo-tablet předchozího CHC. V případě dřívějšího užívání vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by žena měla zahájit užívání přípravku Marvelon v den odstranění, ale nejpozději v den, kdy by měla být provedena další aplikace.

Pokud žena používala předchozí metodu bez přerušení a správně a pokud si je zcela jistá, že není těhotná, může ze své předchozí kontracepce přejít kterýkoli den cyklu. Interval bez hormonů předchozí metody by nikdy neměl být delší, než je jeho doporučená délka.

Všechny kontracepční metody (transdermální náplast, vaginální kroužek) nemusí být ve všech státech EU na trhu.

Přechod z kontracepční metody obsahující pouze gestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z intrauterinního systému uvolňující gestagen (IUD)

Z minipilulky může žena přejít na užívání přípravku Marvelon kdykoliv (z implantátu nebo IUD v den jeho odstranění, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit používat navíc během prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženám je třeba doporučit, aby zahájily užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba ženě doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce během prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání kombinovaného hormonálního kontraceptiva (CHC) vyloučit těhotenství, nebo musí žena počkat na první menstruační krvácení.

4.2.3 Postup při vynechání tablet

Pokud se užití kterékoli tablety **opozdí o méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana snížena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, a další tablety pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablet **opožděno o více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Při dalším postupu se lze řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušovaného užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

- **1. týden**

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

- **2. týden**

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li však tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit dodatečné kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- **3. týden**

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po využívání předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval až 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byla tableta vynechána, a následuje užívání z dalšího balení.

Pokud žena zapomene užít tabletu a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

4.2.4 Postup v případě gastrointestinálních potíží

Pokud dojde k závažným gastrointestinálním potížím, může být absorpce účinných látek neúplná, a proto by se měly použít navíc další kontracepční opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, absorpce účinných látek může být neúplná, a v tom případě lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2.3. Nechce-li žena narušit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít tabletu(y) z jiného balení.

4.2.5 Jak posunout nebo oddálit krvácení

Přípravek není indikován k oddálení krvácení. Pokud je však ve výjimečných případech potřeba oddálit krvácení, musí žena pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku Marvelon bez intervalu bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého balení. Během této doby může žena pozorovat špinění nebo krvácení z průniku. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Marvelon.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nadcházející interval bez tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího balení ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Marvelon u dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného hormonálního kontraceptiva (CHC), užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE) ○ Žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]).
 - Známa dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S.
 - Velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4).
 - Vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE) ○ Arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - Cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - Známa hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky; ○ Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinemie.
 - Pankreatitida současná nebo v anamnéze spojená se závažnou hypertriglyceridemií.
 - Závažné onemocnění jater v současnosti nebo v anamnéze, pokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátily k normálu.
 - Nádory jater současné nebo v anamnéze (benigní či maligní).
 - Známé nebo suspektní malignity ovlivněné pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů).
 - Hyperplazie endometria.
 - Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
 - Potvrzené těhotenství nebo podezření na ně.
 - Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
 - Přípravek Marvelon je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

4.4.1 Upozornění

Pokud jsou přítomné jakékoli stavy nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Marvelon s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Marvelon ukončit.

1. Oběhové poruchy

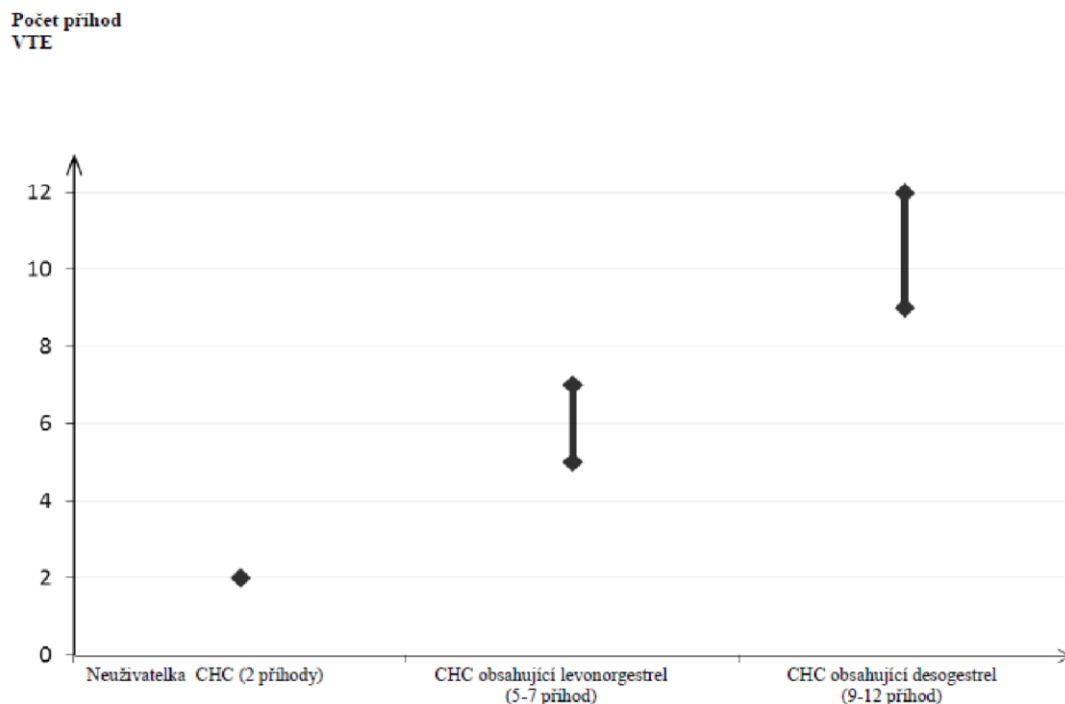
Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

- Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Marvelon, mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli jiný přípravek než ten, který má nejnížší riziko VTE, by mělo být učiněno pouze po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Marvelon, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je užívání CHC opětovně zahájeno po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**
- U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).
- Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující desogestrel, se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.
- V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.
- VTE může být fatální v 1-2 % případů.

¹ Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

² Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelék CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelék CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Marvelon je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se značně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.

Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší úraz. Poznámka: Dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít jiná antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Marvelon nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspekt ní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala zdravotnického pracovníka, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze vstoje nebo při chůzi; - zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojen s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať způsobené světlem; - rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a namodralé zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Marvelon je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují vysoké riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se značně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala zdravotnického pracovníka, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny; - ztrátu vědomí nebo mdloby s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost; - rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

2. *Nádory*

- Epidemiologické studie uvádějí, že dlouhodobé užívání perorálních kontraceptiv představuje rizikový faktor pro rozvoj rakoviny děložního čípku u žen infikovaných lidským papilloma virem (HPV). Stále však není jisté, do jaké míry je tato skutečnost ovlivněna zkreslujícími vlivy (např. rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo v používání bariérové metody kontracepce).
- Meta-analýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC). Toto zvýšené riziko postupně mizí během 10 let od ukončení užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC). Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných případů karcinomu prsu u současných a dřívějších uživatelů kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je nízké ve srovnání s celkovým rizikem výskytu karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) může být časnější diagnóza, biologický účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u žen užívajících tato kontraceptiva je obvykle klinicky méně pokročilý než u žen, které kombinovaná perorální kontraceptiva nikdy neužívaly.
- U žen užívajících kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) byly vzácně hlášeny benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC), je třeba vzít v diferenciální diagnóze v úvahu možnost hepatálního tumoru.

3. *Zvýšení hladiny ALT*

- Během klinických studií u pacientek léčenými pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

4. *Ostatní stavy*

- U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv zvýšené riziko pankreatitidy.
- Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovaná hormonální kontraceptiva hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Souvislost mezi užíváním CHC a klinickou hypertenzí nebyla stanovena. Pokud se však v průběhu užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované hormonální kontraceptivum (CHC) vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze kombinované hormonální kontraceptivum (CHC) opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.
- V průběhu těhotenství nebo v průběhu užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) bylo zaznamenáno zhoršení nebo první projev níže uvedených stavů, důkazy o jejich souvislosti s užíváním kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) však nejsou přesvědčivé: žloutenka nebo svědění související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou, (hereditární) angioedém.
- Přerušování užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.
- Přestože kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že by bylo u žen s diabetem užívajících nízkodávková kombinovaná hormonální kontraceptiva nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. Ženy s diabetem, které užívají kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC), však musí být pečlivě sledovány.
- S užíváním kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) může mít souvislost Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.
- Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy s dispozicí ke vzniku chloasma by se měly během užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.
- Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.
- Přípravek Marvelon obsahuje < 80 mg laktózy v jedné tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózové malabsorpce, které dodržují bezlaktózovou dietu, by toto množství měly vzít v úvahu.

Při poskytování poradenství ohledně výběru kontracepční metody/metod, je třeba vzít v úvahu všechny výše uvedené informace.

4.4.2 Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením nebo opětovným zahájením užívání přípravku Marvelon by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedena lékařská prohlídka s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální tromboze, včetně rizika přípravku Marvelon v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombozy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

4.4.3 Snížení účinnosti

Účinnost přípravku Marvelon může být snížena v případě např. vynechání tablet (bod 4.2.3), gastrointestinálních potíží (bod 4.2.4) nebo současného užívání léků, které snižují koncentraci ethinylestradiolu a/nebo etonogestrelu, aktivního metabolitu desogestrelu v plazmě (bod 4.5.1).

Při užívání přípravku Marvelon se nemají užívat bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížení klinických účinků přípravku Marvelon (viz bod 4.5).

4.4.4 Snížení kontroly cyklu

Při užívání kteréhokoliv kombinovaného hormonálního kontraceptiva (CHC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává nebo se objeví až po určitém období s pravidelnými cykly, je třeba zvážit možnost nehormonální příčiny a přijmout odpovídající diagnostická opatření k vyloučení malignity nebo těhotenství. Tato opatření mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablety ke krvácení z vysazení. Je-li kombinované hormonální kontraceptivum (CHC) užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však kombinované hormonální kontraceptivum (CHC) nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo pokud nedošlo ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním kombinovaného hormonálního kontraceptiva (CHC) vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

4.5.1 Interakce

Poznámka: Pro identifikaci potenciálních interakcí má být přihlédnuto k souhrnu informací o souběžně podávaných léčivých přípravcích.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Marvelon

Mohou se vyskytnout interakce s léčivými nebo rostlinnými přípravky indukujícími mikrosomální enzymy, **konkrétně enzymy cytochromů P450 (CYP)**, což může vést ke zvýšené clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepčního účinku.

Postup

Po několika dnech léčby může být pozorována indukce enzymů. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována v průběhu několika týdnů. Po ukončení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými nebo rostlinnými přípravky indukujícími enzymy mají dočasně navíc k přípravku Marvelon používat bariérovou nebo jinou metodu antikoncepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu souběžné léčby a ještě 28 dní po jejím ukončení.

Dlouhodobá léčba

U žen dlouhodobě léčených přípravky indukujícími enzymy aktivní látky, se doporučuje další spolehlivá nehormonální metoda kontracepce, která není ovlivněna indukujícími enzymy.

Následující interakce byly popsány v literatuře:

Látky zvyšující clearance přípravku Marvelon (indukci enzymu) např.:

Fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, některé inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz, nevirapin,) a patrně také oxkarbazepin, topiramát, rifabutin, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující přírodní lék třezalku tečkovanou.

Látky s variabilními účinky na clearance přípravku Marvelon

Při současném užívání s hormonálními kontraceptivy mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteázy (např. nelfinavir) a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (např. nevirapin), a/nebo kombinace s léčivými přípravky proti viru hepatitidy typu C (HCV) (např. boceprevir, telaprevir) zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace gestagenů, včetně etonogestrelu nebo estrogenů. Konečný dopad těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto je třeba se pro identifikaci potenciálních interakcí a jakýchkoli souvisejících doporučení podívat do souhrnu informací souběžně podávaných léčivých přípravků k léčbě HIV/HCV. V případě jakýchkoli pochybností má být u žen užívajících inhibitory proteázy nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy použita dodatečná bariérová kontracepční metoda.

Látky snižující clearance přípravku Marvelon (inhibitory enzymu)

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý. Současné podávání silných (např. ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin) nebo mírných (např. flukonazol, diltiazem, erythromycin) inhibitorů CYP3A4 může zvýšit sérové koncentrace estrogenů nebo gestagenů, včetně etonogestrelu.

Bylo prokázáno, že při současném užívání kombinované hormonální antikoncepce obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu s etorikoxibem v dávce 60 až 120 mg/den se zvyšuje plazmatická koncentrace ethinylestradiolu 1,4 až 1,6násobně.

Účinky přípravku Marvelon na jiné léčivé přípravky

Hormonální kontraceptiva (COC) mohou narušovat metabolismus jiných léků. Může tak dojít k ovlivnění jejich koncentrace v plazmě a tkáních, buď ke zvýšení (např. cyklosporin) nebo ke snížení (např. lamotrigin).

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, který vede k slabému (např. theofylin) nebo mírnému (např. tizanidin) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba uživatelky přípravku Marvelon před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní metodu kontracepce (např. kontraceptiva obsahující pouze progestagen nebo na

nehormonální metody kontracepce). Přípravek Marvelon je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

4.5.2 Laboratorní testy

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin (vazebných) proteinů, např. globulinu vázajícího kortikosteroidy a frakcí lipidů/lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Užívání přípravku Marvelon v období těhotenství není indikováno. Při otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Marvelon je třeba jeho užívání ukončit. Většina epidemiologických studií však nezaznamenala ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) nedopatřením užívaných v časném těhotenství.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období by mělo být zváženo při opětovném zahájení užívání přípravku Marvelon (viz bod 4.2 a 4.4).

Laktace může být ovlivněna kombinovanými hormonálními kontraceptivy (CHC). Ta mohou snižovat množství mateřského mléka a měnit jeho složení. Z toho důvodu se užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka, ale neexistuje důkaz negativního vlivu na zdraví dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebylo pozorováno žádné ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny u uživatelů kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC); ty jsou podrobněji popsány v bodě 4.4.

Stejně jako u všech kombinovaných hormonálních kontraceptiv se mohou objevit změny vaginálního krvácení, zvláště během prvních měsíců užívání. To může zahrnovat změny ve frekvenci (nepřítomnost, méně časté, více časté nebo kontinuální), intenzitě (snížená nebo zvýšená) nebo trvání.

V tabulce níže jsou uvedeny možné související nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl hlášen u žen užívajících Marvelon nebo kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) obecně.¹ Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánového systému a četnosti; časté ($\geq 1/100$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), a vzácné ($< 1/1\,000$).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin	
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálady, změny nálad	Snížení libida	Zvýšení libida
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna	
Poruchy oka			Nesnášenlivost kontaktních čoček
Cévní poruchy			Žilní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha	Zvracení, průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, kopřivka	Erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsou, citlivost prsou	Zvětšení prsou	Vaginální výtok, sekrece z prsou
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti		Snížení tělesné hmotnosti

¹ Jsou zde zmíněny nejvhodnější termíny MedDRA pro popis nežádoucích účinků. Synonyma a související stavy nejsou uvedeny, ale měly by být též brány v úvahu.

Interakce

Následkem interakcí jiných přípravků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy může dojít ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepce (viz. bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné případy výskytu vážných škodlivých účinků v důsledku předávkování.

Vyskytnout se mohou tyto příznaky: nauzea, zvracení, a u mladých dívek slabé vaginální krvácení.

Neexistují žádná antidota a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestiny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03A A09

Kontrapeční účinek kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) je založen na společném působení různých faktorů. Nejdůležitějšími z nich jsou inhibice ovulace a změny v cervikální sekreci. Současně s ochranou před otěhotněním poskytují kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné při volbě metody kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa. Navíc u vysokodávkových kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) (50 µg ethinylestradiolu) bylo prokázáno snížení rizika fibrocystických nádorů prsů, ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, ektopického těhotenství a rakoviny endometria a vaječníků. Nebylo zatím potvrzeno, zda se uvedené skutečnosti vztahují i na nízkodávková kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti u dospívajících mladších 18 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Desogestrel

Absorpce

Po perorálním podání je desogestrel rychle a úplně absorbován a přeměněn na etonogestrel. Maximální sérové koncentrace je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 62-81 %.

Distribuce

Etonogestrel se váže na sérový albumin a na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG – sex hormone binding globulin). Pouze 2-4 % z celkové koncentrace léku v séru je přítomno ve formě volného steroidu, 40-70 % je specificky vázáno na SHBG. Zvýšení hladiny SHBG indukované ethinylestradiolem ovlivňuje distribuci mezi sérové proteiny a výsledkem je pak zvýšení frakce vázané na SHBG a snížení frakce vázané na albumin. Zdánlivý distribuční objem desogestrelu je 1,5 l/kg.

Biotransformace

Etonogestrel je plně metabolizován známou cestou steroidního metabolismu. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 2 ml/min/kg. Se současně podávaným ethinylestradiolem nebyly zjištěny žádné interakce.

Eliminace

K poklesu sérové hladiny etonogestrelu dochází ve dvou fázích. Konečná fáze dispozice se vyznačuje poločasem přibližně 30 hodin. Desogestrel a jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 6 : 4.

Rovnovážný stav

Farmakokinetika etonogestrelu je ovlivněna hladinami SHBG, které jsou ethinylestradiolem trojnásobně zvýšeny. Při každodenním užívání se zvýší sérová hladina látky dvojnásob až trojnásobně, přičemž rovnovážného stavu dosáhne ve druhé polovině léčebného cyklu.

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a úplně absorbován. Maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1-2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je v důsledku presystémové konjugace a efektu prvního průchodu játry přibližně 60 %.

Distribuce

Ethinylestradiol je ve velké míře, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje zvýšení sérové hladiny SHBG. Zdánlivý distribuční objem je asi 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci ve sliznici tenkého střeva i v játrech. Metabolizován je především aromatickou hydroxylací, ale vzniká široké spektrum hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jak ve volné formě, tak ve formě konjugátů s glukuronidy a sulfáty. Rychlost metabolické clearance je asi 5 ml/min/kg. *In vitro* je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a na základě mechanismu inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

K poklesu sérové hladiny ethinylestradiolu dochází ve dvou dispozičních fázích, konečná fáze dispozice se vyznačuje poločasem přibližně 24 hodin. Nezměněná látka vylučována není, metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas vylučování metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo po 3-4 dnech, kdy jsou sérové hladiny o 30-40 % vyšší ve srovnání s jednorázovou dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nevykazují žádné zvláštní riziko pro člověka, pokud se kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) užívají podle doporučení. Tyto údaje jsou založeny na konvenčních studiích toxicity při opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity. Je však třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst některých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Koloidní bezvodý oxid křemičitý
- Monohydrát laktózy
- Bramborový škrob
- Povidon
- Kyselina stearová
- Tokoferol alfa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z PVC/Al, zatavený do hliníkového/laminovaného sáčku, 3 etikety na blistr.

Velikost balení: 3 x 21 tablet.

Jeden blistr obsahuje 21 tablet.

Upozornění:

Text na blistru je v portugalské. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Lda.

Quinta da Fonte, 19

Edifício Vasco da Gama

2770-192 Paco de Arcos

Portugalsko

SOUBĚŽNÝ DOVOZCE

Best Pharm a.s., Beranových 65, 199 02 Praha 9 – Letňany, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/126/91-C/PI/037/19

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 8. 2020

Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 8. 2020